

UNIVERSITE DE PARIS V
FACULTE DE MEDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNEE : 1970

1971

THESE

N° 9

pour le

DOCTORAT

EN

MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Catherine GRIVAUX

née le 24 février 1946 à Paris

Présentée publiquement et soutenue le :

ETUDE DE L'ANTIGENE AUSTRALIE
DANS UNE UNITE D'HEMODIALYSE ET DE
TRANSPLANTATION RENALE

Président : J. CROSNIER, Professeur



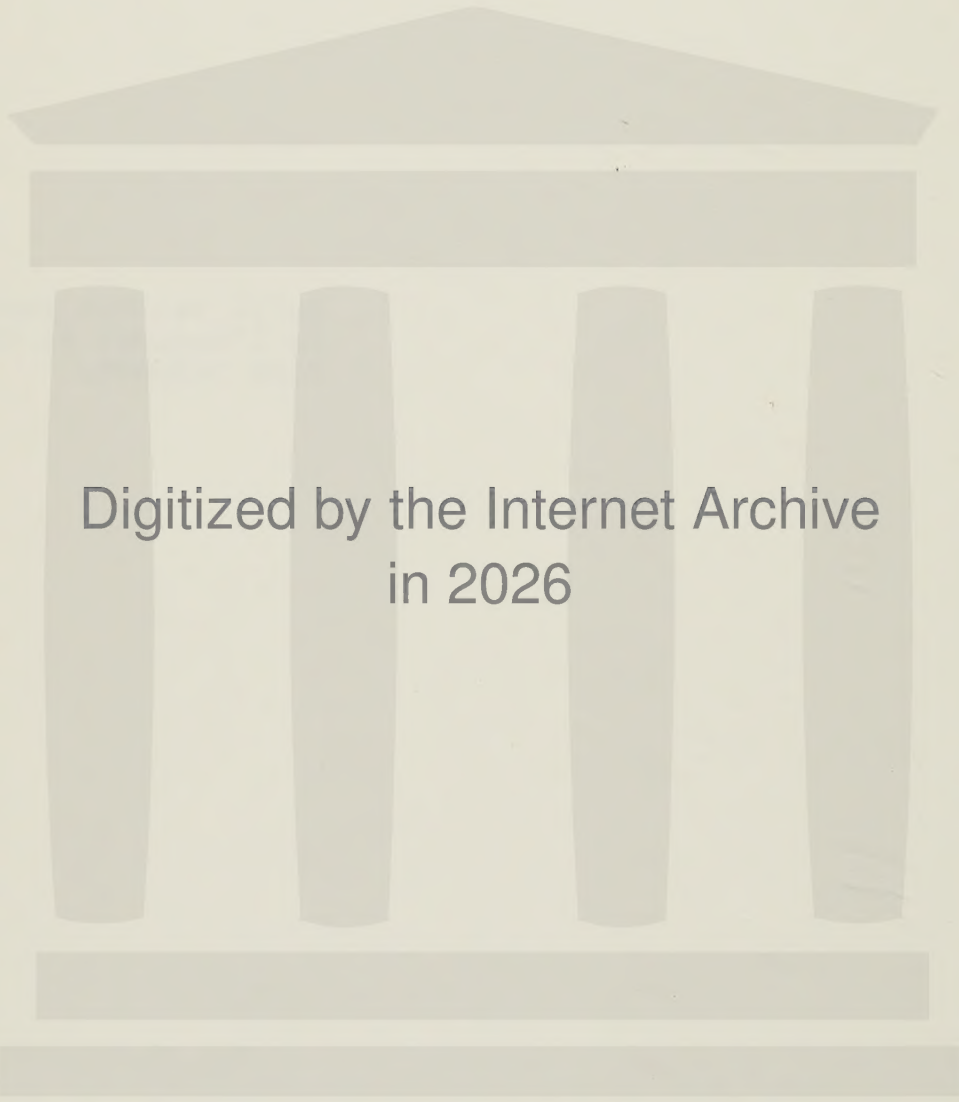
A Monsieur le Professeur J. CROSNIER
Médecin de l'Hôpital Necker

qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse
En témoignage de ma respec-
tueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. SOULIER

Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine

sans qui cette thèse
n'aurait pu être faite.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Docteur M. LESKI

qui a bien voulu diriger
cette thèse,

Avec toute ma gratitude
pour ses conseils si
précieux.

A Monsieur le Docteur H. KREIS

Avec tous mes remerciements
pour l'enseignement si riche
qu'il m'a prodigué.

A Mademoiselle le Docteur S. DELONS

A Monsieur le Docteur H. KREIS

Avec tous mes remerciements
pour l'enseignement si riche
qu'il m'a prodigué.

- INTRODUCTION -

Dès le développement des centres d'hémodialyse, l'hépatite s'est révélée une complication aussi bien pour les malades en traitement que pour le personnel soignant et elle a été de même pour les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

En effet, cette affection touche environ deux centres d'hémodialyse sur trois et elle a des caractères particuliers selon les catégories atteintes.

- chez les dialysés, l'hépatite est le plus souvent anictérique, les transaminases sont modérément élevées et toujours inférieures à 1 000 UF. La durée de la maladie dépasse fréquemment deux mois.

- chez le personnel au contraire, l'hépatite est presque constamment ictérique, les transaminases sont supérieures à 1 000 U, tout revenant à la normale en moins de huit semaines. Dans quelques cas, cependant, l'atteinte est particulièrement grave et le pronostic est défavorable : 3 décès dans l'unité d'hémodialyse d'EDIMBOURG.

La fréquence y est de 2 à 3 %, mais a atteint 40 % dans certains centres.

- chez les transplantés rénaux, la fréquence de l'hépatite est également élevée mais celle-ci peut présenter plusieurs aspects :

- 1/ une forme anictérique très fréquente analogue à celle des dialysés, mais d'évolution encore plus traînante.

- 2/ la forme ictérigène typique analogue à celle atteinte le personnel.

- 3/ Une forme ictérigène à prédominance cholestatique qui apparaît dépendante des drogues immunosuppressives.

- 4/ forme suraigue, c'est l'hépatite fulminante entraînant la mort dans la majorité des cas.

Chez les transplantés, donc, l'hépatite est préoccupante :

- . sur le plan vital, car elle peut entraîner la mort,
- . sur le plan rénal, car si l'arrêt de la thérapeutique immunosuppressive peut suffire à guérir l'hépatite, il entraîne à brève échéance le rejet du greffon.

Quant à la nature de l'hépatite, elle est vraisemblablement virale devant les épidémies ayant touché certains services, et d'origine transfusionnelle. En effet, dialysés et transplantés sont des polytransfusés et le personnel qui manipule le sang peut être contaminé accidentellement.

Mais toutes les mesures prophylactiques,

- . élimination comme donneurs de sang des sujets ayant eu une hépatite,
- . précautions d'hygiène, étaient peu efficaces car personne n'était parvenu à isoler les virus responsables.

Il était en effet, impossible de transmettre expérimentalement l'hépatite aux animaux de laboratoire habituels : hamsters, et les seuls travaux étaient faits sur des hommes volontaires. Cependant, depuis deux ou trois ans, les chercheurs ont réussi à provoquer des altérations morphologiques du foie après inoculation de sérum de sujets ictériques chez des chimpanzés et certains singes inférieurs.

Pour accroître encore les difficultés, on soupçonnait l'existence de deux virus de l'hépatite :

- le virus A ou IH transmis par voie digestive, d'incubation courte : deux à trois semaines et responsable de l'hépatite infectieuse.
- le virus B ou SH transmis classiquement par voie parentérale, d'incubation plus longue, deux à trois mois, responsable de l'hépatite sérique ou hépatite d'inoculation.

Or, des travaux faits à WILLOWBROOK ont démontré expérimentalement :

- 1/ qu'il y avait bien deux virus MS1 et MS2,
- 2/ que le virus MS2 pouvait aussi être transmis par voie orale et le virus MS1 par voie parentérale,
- 3/ qu'il n'y a pas d'immunité croisée.

- 1 -

C'est pourquoi, la découverte par BLUMBERG de l'antigène Australie, lié significativement à l'hépatite d'inoculation apparaissant dans le sang avant même les signes biologiques et cliniques d'hépatite, s'est révélée d'un grand intérêt théorique et pratique.

- Théorique : l'antigène est le virus lui-même ou une particule étroitement liée au virus.

- Pratique : la détection de l'antigène Au permet d'affirmer la présence du virus :

- . chez les sujets ayant une hépatite,
- . chez les convalescents, ou des sujets apparemment guéris,
- . chez les malades ayant une hépatite chronique active d'origine indéterminée,
- . chez les polytransfusés,
- . chez les sujets normaux qui sont ainsi porteurs sains du virus.

C'est dire l'intérêt de la recherche systématique de l'antigène Au chez les transplantés, les dialysés et les membres du personnel d'un service de Néphrologie.

- HISTORIQUE -

C ' e s t accidentellement en 1964 que BLUMBERG isola un antigène d'un type particulier qu'il appela antigène Australie (4).

Il faisait alors des recherches sur les groupes sériques des lipoprotéines (3) en mettant en contact des sérums d'hémophiles qui sont des polytransfusés et des sérums de sujets normaux. Il utilisait la méthode d'immunodiffusion d'OUCHTERLONY.

Il constata la formation d'un arc de précipitation entre les anticorps d'un hémophile et le sérum d'un aborigène australien, d'où le nom d'antigène Australie.

Par la suite, cet antigène qui ne se colorait pas par le noir soudan comme les lipoprotéines fut retrouvé chez 5 à 20 % de la population tropicale apparemment indemne de toute affection tandis que seulement 0,1 % de la population blanche normale des U.S.A. le possédait (2).

Mais il était présent avec une grande fréquence dans certaines affections hématologiques : leucémie lymphoïde aigue (4) et chronique, dans la lèpre lépromateuse (10 %).

.dans le syndrome de DOWN ou mongolisme (28 %)

.dans l'hépatite virale : BLUMBERG étudie 125 cas de cette affection et détecte l'antigène Au dans 20 % des cas (39). Aucun des 138 malades ayant d'autres atteintes hépatiques :

- . cirrhose
- . mononucléose infectieuse
- . hépatome

ne le possède.

.../...

Il divise alors les malades ayant une hépatite en deux groupes :

- les sujets ayant une hépatite transfusionnelle,
- les sujets ayant une hépatite infectieuse.

Dans le premier groupe, 34 % des malades ont l'antigène. Dans le second groupe, seulement 13,1 % en sont porteurs. (39).

BLUMBERG, constate également que chez les malades ayant une hépatite l'antigène Au disparaît en 2 à 3 semaines. Cette disparition précède la normalisation des transaminases (5.6).

Chez les mongoliens, au contraire, il y a persistance de l'antigène Au (des contrôles systématiques faits chez 43 malades détectent l'antigène Au dans tous les cas, trois ans après la première recherche positive). (7)

De même chez les sujets ayant une hépatite, la fréquence de l'antigène Au est sensiblement la même dans les deux sexes : - 22 % chez l'homme

- 18 % chez la femme

tandis que chez les mongoliens, l'antigène Au est presque deux fois plus fréquent chez l'homme (34,7 %) que chez la femme (18,4 %) (39).

En 1968, les japonais OKOCHI et MURAKAMI confirment l'association de l'antigène Au à l'hépatite dans 4/4 des 358 cas étudiés, mais ils ne trouvent pas de différence de fréquence entre les deux types d'hépatite. (45)

Ils démontrent aussi que l'administration à un sujet de sérum contenant l'antigène peut faire apparaître :

- soit l'anticorps correspondant
- soit l'antigène - le sujet a alors une hépatite transfusionnelle.

PRINCE teste à son tour le sérum d'un hémophile qui

.../...

avait reçu 10 000 flacons de sang contre ceux de polytransfusés récents. Il utilise la micro-méthode d'OUCHTERLONY. (47)

Dans un des cas, il note la formation d'un arc de précipitation : le sujet étudié qui avait reçu 16 transfusions à la suite d'une hémorragie gastrique sur ulcère dans les trois mois précédants, eut une hépatite clinique et biologique avec des transaminases à 2 100 U.

Or l'antigène Au avait été décelé dans son sérum pendant la période d'incubation. Son titre fut maximum 6 semaines avant le pic des transaminases.

Une biopsie hépatique faite en phase clinique montra :

- . une nécrose focale,
- . de nombreux corps éosinophiles
- . des anomalies des noyaux des hépatocytes.

PRINCE fait alors une étude de 60 échantillons de sérum provenant de 6 cas d'hépatite infectieuse, 4 cas d'hépatite sérique, 2 cas de mononucléose, 9 sujets recevant des injections intra-veineuses d'héroïne sans précaution d'aseptie. Il obtient 5 réactions positives :

- 3 d'entre elles proviennent d'un malade ayant eu une hépatite sérique (9 transfusions, 49 jours auparavant).
- une autre vient d'un technicien de laboratoire contaminé accidentellement avec l'échantillon précédent.
- une d'un étudiant ayant contracté une hépatite aigue après un séjour en Europe.

Là encore l'antigène n'était présent dans le sang, que pendant une courte période précédant l'élévation maxima des transaminases et avait disparu pendant la convalescence.

Il ne fut pas déecté, dans les cas d'hépatites infectieuses ni dans les mononucléoses.

Pour confirmer l'association de l'antigène découvert, appelé SH à l'hépatite d'incubation, PRINCE teste les sérums

de 4 malades ayant une hépatite transfusionnelle : tous les quatre en sont porteurs.

Il étudie ensuite, 10 échantillons provenant d'hépatite sérique, ceux-ci étant prélevés dans la première semaine de la maladie. L'antigène SH est présent dans 8 cas, 2 856 sérums de sujets normaux, donneurs de sang, et ne retrouve que 3 porteurs d'antigène.

Il en conclut que l'antigène SH est spécifique de l'hépatite sérique et qu'il est très rare dans la population normale.

Ceci est confirmé par :

a) RAWNSLEY qui ne retrouve l'antigène que dans l'hépatite virale à longue incubation (52).

b) HARGROVE (26) qui étudie 400 cas d'hépatite, parmi lesquelles 60 cas d'une épidémie d'hépatite infectieuse chez l'enfant. L'antigène n'est détecté chez aucun de ces 60 malades, tandis qu'il est présent chez 56 % des drogués ayant eu une hépatite transfusionnelle.

c) KRUGMAN (20) qui étudie au collègue de WILLOWBROOK des échantillons de deux types d'hépatites :

. 31 MS1 à courte incubation considéré comme caractéristique de l'hépatite infectieuse.

. 19 MS2 à longue incubation de l'hépatite sérique. L'antigène n'est pas décelé dans le premier groupe. Il est présent dans 18 des 19 prélèvements du second groupe.

A cette occasion, KRUGMAN démontre également la possibilité pour le virus MS2 correspondant au Virus B d'être transmis par voie non parentérale : 5 des 19 sujets du second groupe, absorbèrent par voie orale du sérum contenant le virus MS2.

Tous développèrent une hépatite après une période d'incubation encore plus longue : 85 jours en moyenne, contre 30 si la contamination se fait par voie parentérale : la contagiosité est donc moindre par voie orale.

Les travaux de KRUGMAN furent confirmés par LONDON qui étudie une épidémie d'hépatite dans une unité d'hémodialyse. (37).

Dés aliments avaient accidentellement été entreposés dans un réfrigérateur contenant déjà des urines de malades atteints d'hépatite.

6 infirmières sur 15 eurent une hépatite aigue typique et la recherche de l'antigène Au faite chez deux d'entre elles fut positive dans les deux cas.

Les 9 malades en dialyse eurent tous une hépatite. Celle-ci fut anictérique chez 8 possédant l'antigène Au qui persista pendant plus de 6 mois.

TURNER et BRUCE WHITE étudient à leur tour, une épidémie d'hépatite dans un centre d'hémodialyse (61). Ils utilisent la technique de PRINCE semi-quantitative, par dilution du sérum.

Parmi les 17 malades en dialyse, 9 sont porteurs de l'antigène et 6 avaient eu des signes cliniques et biologiques d'hépatite. De plus, deux des membres de leur famille avaient eu une hépatite, ce qui confirmait aussi les études de LONDON.

Parmi les 11 membres du personnel ayant eu une hépatite : 9 avaient l'antigène 15 jours avant le début des signes cliniques, 1 fut trouvé porteur de l'antigène trois jours avant la phase clinique, alors que 5 prélèvements effectués de 9 à 33 semaines avant l'apparition de l'hépatite étaient négatifs.

Comme PRINCE, ces auteurs montrent donc que l'antigène est détecté dans le sang, dans les 2 semaines précédant tout signe d'hépatite.

Pendant 2 ans, il fut vraiment difficile de savoir si l'antigène Au de BLUMBERG et l'antigène SH de PRINCE étaient ou non différents, en effet :

.../...

a) l'antigène Au est retrouvé à la fois dans les hépatites sériques et dans les hépatites infectieuses alors que l'antigène SH n'est présent que dans les hépatites sériques.

b) dans les hépatites sériques, l'antigène Au n'est décelé que dans 34 % des cas, contre 80 % des cas à l'antigène SH.

c) BLUMBERG découvre dans le sérum contenant l'antigène Au, des particules mesurant de 120 à 210 angströms.

En immunofluorescence, celles-ci s'agglutinent par un anti-sérum humain au niveau de la membrane nucléaire de la cellule hépatique. Ces particules ont été retrouvées dans les 53 biopsies de foie de sujets possédant l'antigène Au dans leur sérum. (14. 43).

PRINCE, pense que l'antigène SH est localisé sur une particule ressemblant à un virus et mesurant 250 angströms.

Mais, la proportion d'antigène Au trouvée par BLUMBERG au cours des hépatites infectieuses peut en fait être due à une hépatite sérique transmise par voie orale.

Le pourcentage élevé de porteurs de l'antigène SH dans les hépatites d'inoculation semble-t-il dû à une technique différente. PRINCE utilise en effet de l'agarose avec tampon de sulfate de protamine.

BLUMBERG décrit en 1969, une variante de l'antigène Au, l'antigène Au 2 qui partage avec l'antigène Au 1 une spécificité (35) :

- 70 % des hépatites réagissent avec Au 2
- 7 % des donneurs de sang possèdent l'antigène Au 2 contre seulement 0,01 % de Au 1.

De plus,

. il existe des porteurs sains d'antigène Au comme d'antigène SH, avec dans les deux cas, une fréquence analogue (0,1 % pour la population blanche es U.S.A.).

.../....

- . antigène Au et antigène SH, apparaissent tous les deux avant même les perturbations hépatiques biologiques.

- . ils disparaissent rapidement dans les hépatites aiguës,

- . ils persistent dans les affections provoquant un déficit immunitaire : chez les dialysés et chez les leucémiques.

En fait depuis 2 ans, ces auteurs sont d'accord sur l'identité de l'antigène Au et de l'antigène SH (48) ; l'antigène Au est donc bien décelé uniquement au cours de l'hépatite d'inoculation. Il a été démontré en microscopie électronique qu'il existait trois aspects différents (28. 64) :

- . Unités rondes de 200 angströms
- . Subunités de 30 Angströms
- . Formes tubulaires mesurant également 200 angströms

l'addition de gamma-globulines spécifiques anti Au provoque leur agglutination.

- L'antigène Au persiste également pendant plusieurs mois dans les "hépatites chroniques actives" :

- . GITNICK, étudie 31 malades atteints d'hépatite prolongée (21).

Il détecte l'antigène Au chez 3 sujets soit 10 %. Un seul de ces 3 malades avait eu un ictère au début de sa maladie. Chez les deux autres, rien ne suggérait une hépatite antérieure.

Dans les trois cas, l'antigène Au a persisté plus de 6 mois.

- . WRIGHT et Mac COLLUM (63) détectent l'antigène Au chez 11 malades sur 29 ayant une hépatite chronique, soit 38 % des cas.

De plus, sur 24 malades ayant une hépatite chronique évolutive, 6, soit 25 % sont porteurs de l'antigène qui est encore présent 6 mois plus tard.

.../...

FOX et NIAZI, utilisant la technique de PRINCE le retrouvent dans 43 % des hépatites subaigues ou chroniques soient aussi dûes au virus de l'hépatite (18).

- En 1969, une méthode d'investigations plus sensible celle de la fixation du complément, permet d'augmenter la fréquence des réactions positives. En effet, elle donne des réactions positives jusqu'au 1/16 384ème, alors qu'en immunodiffusion, on ne peut diluer au delà du 1/32ème.

SHULMAN et BARKER, reprennent en fixation du complément l'étude de 4 catégories de malades ayant une hépatite (55).

- . 39 cas d'hépatite épidémique
 - . 112 cas de sujets vivant en Afrique Occidentale où l'hépatite est à l'état endémique.
 - . 24 cas d'hépatite transfusionnelle probable.
 - . 62 sujets volontaires à qui on a inoculé l'hépatite
- Par cette méthode, ils montrent que la positivité à l'antigène Au passe de :

- . 5 à 45 % dans le 1er groupe
- . 16 à 59 % dans le 2è groupe
- . 8 à 54 % dans le 3è groupe
- . 74 à 98 % dans le 4è groupe

De même, COSSART et WAHRMAN étudiant 87 cas d'hépatite virale, obtiennent 43 réactions positives en fixation du complément, alors que seulement 24 échantillons réagissent en gel d'amidon.

L'antigène ainsi détecté est retrouvé dans l'hépatite sérique comme dans l'hépatite infectieuse. (9. 10).

- GOCKE et KAVEY (22.14), utilisant uniquement la méthode d'immunodiffusion de PRINCE étudient d'abord 43 malades ayant une atteinte hépatique autre que virale : l'antigène ne fut retrouvé dans aucun des cas.

Ils examinent ensuite systématiquement 12 726 donneurs de sang, et détectent l'antigène dans 8 cas. 3 de ces 8 sujets eurent une hépatite aigue.

Enfin, ils étudient 77 hépatites virales :

- . 48 hépatites sériques
- . 15 hépatites infectieuses
- . 14 hépatites d'origine indéterminée, infectieuse ou sérique.

Les échantillons étaient prélevés, 12 jours après l'apparition des signes cliniques, quel que soit le type considéré ; ils détectent l'antigène de l'hépatite dans 80 % des cas, en moyenne.

Celui-ci apparaît de 6 à 34 jours après le début des symptômes, après avoir atteint un titre maximum peu avant le pic des transaminases.

La distinction clinique étant impossible à faire entre les deux types d'hépatite, ces auteurs ont pu dire qu'il n'existait qu'un seul virus de l'hépatite et que selon le mode de contamination oral ou parentéral, la durée de l'incubation était différent.

En réalité, il existe deux virus, et ceci a été prouvé par :

a) les travaux expérimentaux de PRINCE à l'école de WILLOWBROOK.

b) ceux de GILES et KRUGMAN (19) qui étudièrent les réactions immunologiques de :

- . 30 cas d'hépatite à virus MS1
- . 28 cas d'hépatite à virus MS2

- les immunoglobulines Ig M sont augmentées de façon significative dans les hépatites à MS1. Cette augmentation est parallèle à celle des transaminases.

- les Ig M sont peu modifiées si l'hépatite est due au virus MS2.

L'antigène Au est donc bien caractéristique de l'hépatite sérique.

Le pourcentage de résultats négatifs serait dû selon

SHULMAN et BARKER (55) à l'existence d'une activité complémentaire. Celle-ci témoignerait de la présence d'un complexe anticorps-antigène fixant le complément. L'antigène serait alors masqué et ne pourrait être détecté en immunodiffusion.

Bien que la transmission du virus de l'hépatite à l'animal ait été difficile sinon impossible jusqu'à ces dernières années, (31), de nombreux travaux ont été faits parallèlement à ceux poursuivis chez l'homme.

C'est ainsi qu'en 1967, DEINHARDT (15, 30) et ses collaborateurs ont constaté l'apparition d'altérations hépatiques : hypertrophie des cellules sinusales, nécrose focale et inflammation portale chez quelques marmosets à qui ils avaient inoculé du sérum de sujets ayant une hépatite deux à trois mois auparavant. Ces singes d'Amérique du Sud avaient donc une hépatite inapparente.

En 1969, SHULMAN et BARKER(28) étudient donc les sérums de chimpanzés normaux, de gibbons et d'orang-outans en présence de 12 anticorps provenant de sérums d'hémophiles, d'anémies réfractaires et de chimpanzés polytransfusés. Ils utilisent la réaction de fixation du complément.

Ils détectent l'antigène Au chez :

- . 3 des 23 gibbons
- . 2 des 128 chimpanzés
- . 3 des 19 orang-outans

Ils démontrent ainsi pour ces animaux la possibilité d'être des porteurs sains du virus de l'hépatite.

Auparavant, MELARTIN et BLUMBERG (42), réussissent en 1966 à immuniser 4 lapins en utilisant des antigènes Au provenant de sérums de leucémiques et d'un sujet ayant un réticulo-endothéliome.

Ils pratiquent à 15 jours d'intervalle, 2 injections intra-musculaires de sérum contenant l'antigène, puis ils font une injection intrapéritonéale, 10 jours plus tard.

.../...

Ils constatent l'apparition d'un anticorps spécifique anti Au qui permet dès la 6ème semaine de la détection de l'antigène Au dans 75 % des cas connus. Le pourcentage atteint 98 % à partir de la 14ème semaine d'immunisation.

En utilisant la même méthode en 1969, ils isolent l'antigène Au 2 qui donne des réactions d'identité partielle avec Au 1. En effet :

Au 1 a deux spécificités (a, c)

Au 2 en a deux également (b, a)

Malheureusement, cette immunisation du lapin qui est indiscutable n'a pu être réalisée qu'une seule fois.

En France, les recherches de l'antigène Au ont été faites par le Professeur SOULIER (57, 59). Il examine systématiquement au C.N.T.S. 3 632 sérums.

Sur 466 transfusés regroupant des hémophiles, des dialysés, des malades atteints d'hémopathies malignes, l'antigène Au est retrouvé 40 fois, soit 8,5 %

Sur 27 cas, d'hépatite transfusionnelle, il obtient 51,8 % de résultats positifs mais la plupart des prélèvements ont été effectués trop tardivement.

Sur les 3 073 sujets comprenant des donneurs de sang, 2 788, et le personnel hospitalier, l'antigène est présent dans 0,58 % dans cas pour le premier groupe et dans 2,5 % des cas pour le second groupe.

SOULIER, recherche également la présence de l'anti-corps spécifique :

- il est très rare, chez les sujets ayant eu une hépatite, un cas seulement sur 27. (PRINCE ne l'avait pas détecté chez 5 anciens ictériques).

- il est fréquent chez les hémophiles (14 %) bien que ceux-ci aient des antécédents d'hépatite.

- il est plus souvent décelé chez le personnel hospitalier (3 %) que dans la population normale 0,5 %.

.../...

Comme HOLLAND et WALSH (29), SOULIER ne détecte jamais dans le même sérum l'antigène Au et son anticorps.

Mais il constate, chez 3 des 5 sujets à qui on avait inoculé l'antigène Au l'apparition de l'anticorps correspondant et il se propose actuellement, de préparer des gamma-globulines spécifiques anti Au qui seraient la seule thérapeutique efficace pour la prévention de l'hépatite d'inoculation.

- M E T H O D E S S E R O L O G I Q U E S -

Tous les échantillons prélevés ont été examinés au Centre National de Transfusion Sanguine selon trois méthodes (58) :

A. Immunodiffusion selon la technique d'OUCHTERLONY préconisée par BLUMBERG.

Sur une lame de verre recouverte d'un gel d'agarose purifiée à 0,9 %, on met dans des trous le sérum à étudier en regard d'un sérum contenant l'anticorps.

Le tampon utilisé est celui de PRINCE modifié :

- . chlorure de sodium 0,1 M
- . tri-hydroxymethyl aménométhane 0,01 M
- . EDTA 0,001 M, avec un pH à 7,6 le sulfate de pro-tamine ayant été supprimé.

La diffusion se fait en ambiance humide pendant 4 à 5 jours. Si la réaction est très positive ce qui est fréquent chez les dialysés, les résultats dès la 18ème heure : on note l'apparition d'un arc de précipitation visible sans coloration avec un éclairage latéral sur fond noir.

B. Fixation du complément en micro-méthode.

Technique utilisée depuis Septembre 1969, en particulier lorsque le résultat est douteux avec la méthode précédente, car elle est plus sensible.

On se sert d'un ul de sérum contenant un anticorps sélectionné non dilué que l'on met en présence du sérum à tester (1 ul) plus ou moins dilué entre 1/1 et 1/1024.

-de 3 ul d'une so-

lution ayant une concentration de 4 unités 50 % de complément humain.

Dès hématies de mouton (1 ul) sensibilisées constituent le révélateur.

La réaction a lieu à 37°. Si l'antigène Au est présent dans le sérum testé, il se produit une inhibition de l'hémolyse.

C. Electroimmunodiffusion selon le procédé de PESENDORFER et WEWALKA (46).

Utilisée depuis Décembre 1969.

Très intéressante car elle est :

- 1 - d'une plus grande sensibilité
- 2 - très rapide, la réaction étant lue en 2 heures.

Cette méthode a cependant deux inconvénients :

- 1 - elle consomme beaucoup de réactifs. On l'emploie en cas de discordance entre les deux autres procédés.
- 2 - il y a de faux résultats négatifs si bien qu'on ne peut l'utiliser seule.

- P R E L E V E M E N T S S E R I Q U E S -

Cette étude a duré 9 mois, du 1er Juillet 1969 au 1er Avril 1970. (Tableau I).

Elle a porté sur : - 67 transplantés de l'Hôpital Necker.

- 88 dialysés provenant des centres de Necker : 44 malades ; AURA : 21 malades ; Edouard RIST : 23 malades.

Ces sujets ont au minimum deux séances d'hémodialyse par semaine, chaque séance durant en moyenne 10 heures.

Les appareils utilisés sont des dialyseurs :

- . à plaques Type KIIL, Rhône-Poulenc.
- . à bobines Type TRAVENOL.

- 190 membres du personnel en contact plus ou moins étroit avec les malades :
infirmières
laborantines
aide soignantes
médecins

Au total : 615 prélèvements ont été faits.

Chez les transplantés et les dialysés, les recherches avaient lieu tous les deux mois en moyenne. Elles étaient plus fréquentes en cas d'hépatite.

Chez le personnel elles étaient moins régulières et plus rares.

Lors de chaque prélèvement, on recherchait simultanément la présence de l'antigène Au et celle de l'anticorps correspondant.

- R E S U L T A T S -

L'antigène Au et son anticorps correspondant n'ont jamais été détectés simultanément.

I - Transplantés Rénaux

Chez les 67 transplantés, on a fait 180 prélèvements.

A - L'antigène Au a été décelé chez 14 sujets soit 20,8 % au cours de 46 prélèvements. 42 ont été positifs. (Tableau II).

Chacun de ces 14 patients a eu en moyenne 3,3 recherches.

Chez les 53 autres, on a prélevé 134 échantillons, soit 2,5 par personne.

B.- Etude de la répartition de l'antigène Au selon le sexe (Tableau III)

. les 67 transplantés étaient répartis en 21 femmes
46 hommes.

. or une femme seulement sur 21 est porteur de l'antigène Au, tandis que 13 hommes sur 46 l'ont dans leur sérum.

La proportion de femmes antigène Au + est inférieure à 5 %.

Le pourcentage d'hommes antigène Au + est de 28 %. Cette différence est nettement significative "p" étant inférieur à 0,001.

* chez les transplantés, il y a une prédominance masculine.

C.- ETUDE de la relation pouvant exister entre l'antigène Au et les antécédents de transfusion (

. Tous les transplantés sont des polytransfusés. Les

transfusions sont reçues : a) lors des séances de dialyse
b) lors de l'intervention. La quantité de sang apportée est en moyenne de 1 l à 1 l et demi

. les 14 transplantés porteurs de l'antigène Au ont reçu en moyenne 25,1 transfusions.

Les 53 autres transplantés en ont eu 12 en moyenne, soit deux fois moins.

La différence est très significative (p est inférieur à 0,05)

* Pour ce groupe de sujets, le risque d'être contaminé par l'antigène Au croît en fonction du nombre de transfusions.

D.- Etude de la relation entre la présence de l'antigène Au et le nombre de séances d'hémodialyse. (Tableau V

. Chez les 14 transplantés, antigène Au + le nombre moyen de reins artificiels a été de 58.

Il n'est que de 24,6 chez les 53 autres sujets.

. Les porteurs de l'antigène Au ont eu un nombre de séances de reins artificiels 2,4 fois supérieur à l'autre groupe

* p étant inférieur à 0,05, il existe une relation significative entre l'antigène Au et les antécédents d'hémodialyse.

E.- Relation antigène Au et groupe sanguin. (Tableau VI)

. parmi les 28 malades du groupe O, 6 étaient porteurs de l'antigène Au soit 21,4 %.

tandis que parmi les 26 transplantés du groupe A, 6, soit 23 % avaient l'antigène Au.

. 3 transplantés du groupe B, 2, soit 66,6 % l'avaient

. 2 transplantés du groupe AB, aucun n'en était

porteur.

* il n'y a pas de relation significative entre la fréquence de l'antigène Au et un groupe sanguin particulier

F.- Relation antigène Au et hépatite. (Tableau VII)

. sur les 14 transplantés ayant l'antigène Au :

a) 10 soit 71,4 % n'ont eu au cours de ces 9 mois aucune perturbation hépatique, les transaminases étant restées inférieures ou égales à 45 U. Frankel ou Wroblewski. (obs. n° 1 à 10).

Cependant :

. 4 d'entre eux ont eu dans les mois suivant la transplantation une hépatite biologique . les transaminases ont été perturbées en permanence pendant 18 mois à des taux atteignant 310 UF chez un greffé (obs. n° 4).

. elles ont été élevées transitoirement à plusieurs reprises à des taux modérés, environ 100 UF chez 3 autres (obs. n° 3. 6. 8.)

. 1 d'eux a eu une hépatite ictérique pendant 3 mois, fin 1968 et début 1969 avec des transaminases atteignant 270 UF.

. une bilirubine à 32 mg.

Cette hépatite avait motivé une biopsie qui s'était révélée subnormale. (obs. n° 2).

b) 2 ont eu une hépatite anictérique modeste pour l'un, la bilirubine n'ayant pas dépassé 14 mg (obs. n° 13)

. plus importante pour l'autre, la bilirubine ayant atteint 42 mg dont 36 glycuconjugués (obs. n° 14).

Dans les deux cas, l'élévation des transaminases a été importante : SGPT respectivement à 220 UF et 948 UF. L'atteinte hépatique persistant encore dans ce dernier cas, 4 mois après le début des signes cliniques avec des SGPT à 70 UF.

. Ces 4 derniers malades n'avaient aucun antécédent personnel ou familial d'hépatite. Par contre, 3 des 10 malades à bilan hépatique normal avaient eu leur conjoint atteint d'hépatite (obs. n° 2. 6. 8).

Malheureusement, aucune recherche d'antigène Au n'a pu être faite chez ces sujets.

. Sur les 53 autres malades ne possédant pas l'antigène Au, 3 eurent une hépatite pendant la période étudiée.

- Dans les 3 cas, il y a eu une hépatite ictérique.
- Aucun de ces malades n'avaient d'antécédents familiaux mais 2 (obs. 1bis et 2bis) avaient des antécédents personnels.
- Un autre transplanté Vit qui eut de Novembre 1968 à Mars 1969 une hépatite ictérique avec des transaminases ^{pas} à 870 UF le 5 Février 1969 et une bilirubine à 48 mg, n'est porteur de l'antigène Au malgré deux recherches, le 16 Septembre 1969 et le 16 Février 1970.

Ce malade avait été transplanté le 12 Février 1962 après une seule séance d'hémodialyse. Sa dernière transfusion (14 en tout) remonte à Septembre 1962.

* Il existe une relation significative : $p = 0,02$, entre la présence de l'antigène Au et l'apparition d'une hépatite si on groupe, hépatite ictérique et hépatite non ictérique.

. Fréquence de l'antigène dans les cas d'hépatite :
Sur les 7 transplantés ayant eu une hépatite, 4, soit 57,1 % possèdent l'antigène Au.

. Fréquence de l'hépatite chez les transplantés Au + :
Sur les 14 malades ayant l'antigène Au, 4 seulement soit 28,5 % ont eu une hépatite, mais le pourcentage passe à 57,1 % si on englobe les malades ayant eu une hépatite dans les mois ayant précédé la découverte de l'antigène. (ZUCKERMAN cite le cas d'un donneur de sang qui avait eu une hépatite sérique en 1951 et chez qui la recherche de l'antigène Au fut positive en 1968 et 1969, soit 18 ans plus tard). (64)

II - LES DIALYSES

Chez les 88 dialysés, 195 échantillons ont été prélevés.

A.- L'Antigène Au a été décelé chez 20 d'entre eux, soit 22,7 %

La fréquence est sensiblement analogue à celle des transplantés. (Tableau VIII).

Chez 20 sujets, 56 recherches d'antigène Au (en moyenne 2,8 par personne) ont été faites et 47 ont été positives.

Chez les 68 autres, on a fait 135 prélèvements ce qui représente 2,04 par personne.

B.- Etude de la répartition par sexe. (Tableau IX)

- . sur les 88 dialysés, il y avait . 40 femmes
- . 48 hommes

or, seulement 5 femmes soit 12,5 % ont l'antigène Au, alors que 15 hommes, soit 31,2 % en sont porteurs.

La fréquence de l'antigène Au est près de deux fois et demi plus grande chez les hommes (ceci est significatif).

. Si on étudie l'ensemble transplantés + dialysés :
5 femmes sur 61 sont porteurs de l'antigène Au +, ce qui représente 10 %.

28 hommes sur 94 sont porteurs de l'antigène Au soit 29,7 %.

* Cette différence est nettement significative (p 0,01) et il existe donc une prédominance de l'atteinte masculine.

C.- Etude de la relation éventuelle antigène Au - antécédents transfusionnels. (Tableau X, graphique

. Chez les 20 dialysés porteurs de l'antigène Au, le nombre moyen de transfusions antérieures à sa découverte était de 18,5 par personne.

. chez les 68 autres dialysés, il était en moyenne de 16,7 unités.

Il n'y a donc pas de relation statistiquement significative entre ces deux paramètres.

D.- Etude de la relation antigène Au et le nombre de dialyses

. De même nous n'avons pas pu mettre en évidence de façon nette le rôle du nombre de dialyses dans la présence de l'antigène Au. (Tableau XI).

En effet, les 20 dialysés, antigène Au + ont eu en moyenne 84,4 séances de rein artificiel.

les autres malades en ont eu 75. Et la différence n'est pas significative.

. Par contre, si on classe les dialysés en deux groupes : - malades ayant eu plus de 40 séances.

- malades ayant eu moins de 40 séances,
on constate que 80 % des dialysés porteurs de l'antigène Au

appartiennent au premier groupe, et que 48,6 % des dialysés antigène Au, en font partie.

L'antigène Au est donc plus fréquemment retrouvé chez les malades ayant subi plus de 40 séances.

E.- Répartition de l'antigène Au en fonction des groupes sanguins.

. Sur les 39 malades du groupe O, l'antigène Au fut retrouvé 8 fois, soit : 20,5 % des cas.

. Sur les 37 malades du groupe A, il fut retrouvé 10 fois, soit 27 %.

. Sur les 9 malades du groupe B il fut retrouvé 2 fois, soit 22,2 %.

. Sur 3 malades du groupe AB, il ne faut pas détecté.

Là encore, il n'existe pas de relation significative entre la présence de l'antigène Au et un groupe sanguin particulier. (contrairement à LEWKONIA et FINN qui avaient une forte proportion de malades du groupe O chez les sujets atteints d'hépatite d'inoculation) (36).

F.- Relation antigène Au-hépatite.

. Sur les 20 dialysés porteurs de l'antigène Au :

a) 9, soit 45 % ont toujours conservé un bilan hépatique normal, c'est-à-dire, des transaminases inférieures ou égales à 45 UW pendant les 9 mois de l'étude (obs. n° 1 à 9).

Mais deux d'entre eux (obs. n° 3. 9) avaient eu dans les mois ayant précédé la recherche, une hépatite biologique modérée, SGPT, respectivement à 112 UF et 140 UF.

b) les autres, soit 11 malades ont eu une hépatite biologique avec des transaminases modérément perturbées ; chez 6 d'entre eux, inférieures ou égales à 200 UF (obs n° 10 à 15) et franchement élevées chez les 5 autres (obs n° 16 à 20) puisqu'elles dépassaient 201 UF.

. Parmi ces 11 malades, deux avaient des antécédents d'hépatite, l'un en 1955 (obs. n° 18), l'autre en 1965 avec des SGPT à 330 UF (obs. N) 14).

. Sur les 20 dialysés, 5 avaient des antécédents familiaux d'hépatite. Dans tous les cas, il s'agissait de proches : parents ou conjoints (obs. n° 1. 5. 8. 9. 13) et la
.../...

recherche de l'antigène Au chez l'un d'entre eux a été positive (obs. n° 1)

. Aucun de ces malades n'a eu d'hépatite ictérique.

. Parmi les 68 autres malades chez qui on n'a pas détecté l'antigène Au, 9 avaient eu une hépatite ictérique dans 6 cas, anictérique dans 3 cas.

* Il existe une relation significative entre l'antigène Au et l'hépatite (p étant inférieur à 0,001). La fréquence de l'hépatite chez les porteurs d'antigène Au est en effet de 55,1 % et s'élève à 65 % si on compte les antécédents d'hépatite. La fréquence de l'antigène chez les malades ayant eu une hépatite est de 55 %.

III - PERSONNEL

A.- Sur les 190 membres du personnel à qui on a fait 240 prélèvements (1,2 par sujet en moyenne) 14 soit 7 % ont été trouvés porteurs de l'antigène Au.

B.- Parmi les membres du personnel aucun des sujets ayant eu l'antigène Au, n'avait d'antécédents transfusionnels.

C.- Etude de la répartition par sexe.

. le personnel hospitalier était constitué de 151 femmes et de 39 hommes.

. Parmi eux : 12 femmes sur 151, soit 7,9 %

2 hommes sur 39, soit 5,1 %

ont été trouvés porteurs de l'antigène Au.

Contrairement aux transplantés et aux dialysés, dans la population normale, l'antigène n'est pas lié au sexe.

D.- Relation antigène Au et hépatite.

. Sur les 14 sujets ayant eu l'antigène Au :

a) un seul avait un bilan hépatique normal lors de sa découverte (obs. n° 14), malheureusement ce technicien qui était noir a quitté la France et il a donc été impossible de faire de nouveaux prélèvements : dosages des transaminases et recherches de l'antigène Au.

b) les 13 autres ont eu une hépatite (92,8 % des sujets) avec des transaminases supérieures à 1 000 UF dans les 12 cas, aux

.../...

environs de 500 UF dans un cas (obs.n° 2).

. L'hépatite a été ictérique pour 12 malades, anictérique pour un malade (obs. n° 11).

Il existe donc une relation significative entre antigène Au et hépatite.

. Parmi les 176 autres membres du personnel, aucun n'a eu d'hépatite.

. Les risques d'hépatite dans cette catégorie du personnel hospitalier sont plus grands, (7 %) que chez le personnel habituel où il est estimé à 2 à 3 % (SOULIER).

- DISCUSSION -

Des diverses données ci-dessus, il résulte que :

- Chez les transplantés comme chez les dialysés, la fréquence de l'antigène Au est importante, puisque plus de 20 % des malades en sont porteurs. Ce pourcentage est très nettement supérieur à celui trouvé dans la population générale, dite normale, qui est de moins de 1 % et à la fréquence moyenne dans d'autres unités d'hémodialyse qui est de 8 à 9 % (7. 13. 17).

parmi le personnel également, l'antigène Au a été détecté dans 7 % des cas, alors qu'il ne l'est que dans 2 à 3 % des cas chez le personnel hospitalier habituel.

- L'antigène Au est lié au sexe chez les transplantés et les dialysés ; il y a en effet une beaucoup plus forte proportion d'hommes porteurs de l'antigène Au (29,7 %) que de femmes (10 %), la répartition étant d'environ 3 hommes pour une femme.

Ce résultat est à rapprocher de celui auquel aboutit LONDON d'après l'étude de 125 malades ayant un syndrome de Down (mongolisme) : les hommes ayant l'antigène Au sont deux fois plus nombreux que les femmes : 34,7 % contre 18,4 % (39).

Par contre, cette relation n'a pas été retrouvée dans la population normale atteinte d'hépatite ou parmi les porteurs sains de l'antigène Au : il y a eu en effet . 5,1 % d'hommes

. 7,9 % de

femmes.

-L'antigène Au est lié à l'hépatite chez les transplantés et les dialysés 44,1 % des malades ayant l'antigène Au ont eu une hépatite et le pourcentage atteint 64 % si on compte les malades ayant des antécédents d'hépatite.

De même 56 % des malades ayant eu une hépatite pendant les 9 mois d'étude sont porteurs de l'antigène Au.

La fréquence est sensiblement inférieure à celle de LONDON dans l'épidémie d'hépatite : 8 sur 9 avaient l'antigène et à celle de COSTANTINO (13) où il y en avait 4 sur 5. Parmi le personnel, 92 % des sujets possédant l'antigène Au ont eu une hépatite et celui-ci a été décelé dans 100 % des cas d'hépatite (résultat analogue à celui de GILES et KRUGMAN, et supérieur à celui de GOCKE et KAVEY 80 %. Quelle que soit la catégorie considérée, l'antigène Au et l'hépatite ont donc des relations étroites. (20. 22)

- Cependant, malgré des prélèvements répétés (5,7 par personne en moyenne) à des moments favorables, c'est-à-dire, dans les jours suivant immédiatement l'apparition d'une hépatite il n'a pas été possible de détecter l'antigène Au chez 3 transplantés et 9 dialysés atteints d'hépatite.

Il faut d'ailleurs remarquer que 9 de ces 12 malades (6 dialysés et 3 transplantés) ont eu une hépatite ictérogène alors que deux seulement parmi les 15 malades porteurs de l'antigène Au et atteints d'hépatite avaient eu un ictère.

Il existe donc au moins deux types d'hépatite :

- . avec antigène Au
- . sans antigène Au

Si la présence de l'antigène Au dans le sérum d'un de ces malades fait craindre l'apparition d'une hépatite, son absence ne permet absolument pas d'écarter le risque d'hépatite qui est d'ailleurs bien plus important que dans la population générale : 20 dialysés sur 88, 7 transplantés sur 67, soit 17,4 % au total ayant eu une hépatite au cours de ces 9 mois.

- Quant à la nature de l'hépatite chez les porteurs d'antigène Au, elle est d'origine transfusionnelle ; l'antigène Au étant lié à la fois à l'hépatite et aux transfusions. Ceci confirme bien les travaux de PRINCE : l'antigène Au est caractéristique de l'hépatite dite d'inoculation. (48). Parmi le personnel, la présence de l'antigène Au chez les sujets atteints d'hépatite confirme bien l'existence d'un autre mode de contamination : non parentéral de l'hépatite dite, transfusionnelle (32).

En effet, aucun patient n'avait d'antécédents de transfusions et un seul avait été piqué accidentellement avec

de trois à six semaines.

Quant à l'antigène Au, des contrôles faits chez deux malades, ont montré sa disparition avant même la normalisation des transaminases.

- Chez les dialysés, au contraire, la présence de l'antigène Au correspond dans tous les cas à une hépatite anictérique ; les altérations biologiques qui sont d'ailleurs modérées, (en aucun cas, les transaminases n'ont dépassé 300 UF) sont découvertes lors de bilans systématiques faits chaque mois. La bilirubine plasmatique, elle, n'est pas modifiée. Cette hépatite inapparente persiste en général quelques semaines, l'évolution étant plus lente que pour le personnel.

- Chez les transplantés porteurs de l'antigène ayant eu une hépatite pendant ces 9 mois, l'affection a été anictérique dans 50 % des cas et là, elle présente les mêmes caractères que chez les dialysés.

Elle s'est accompagnée d'un ictère dans deux cas, mais celui-ci a été très modéré. Par contre, cette hépatite ictérogène est associée à une élévation beaucoup plus importante des transaminases mais inférieure toutefois à 1 000 UF et la bilirubine n'a pas dépassé 42 mg).

Par ailleurs, la normalisation du bilan est beaucoup plus lente à se faire et les altérations biologiques persistent plusieurs mois.

Cependant, chez les dialysés, comme chez les transplantés, l'antigène Au, une fois découvert, n'a jamais disparu.

Il semble bien que ces caractères particuliers : persistance de l'antigène Au et absence d'ictère soient dus à un déficit immunitaire. Il existe en effet, chez les dialysés une immunosuppression provoquée par l'anémie chronique (37). DAMMIN a démontré expérimentalement que les homogreffes de peau avaient une survie prolongée chez les urémiques.

WILSON et KIRKPATRICK ont constaté chez les mêmes malades :

- . une diminution du nombre des lymphocytes
- . une atrophie du thymus
- . une diminution des réponses cellulaires à des antigènes variés : viraux, bactériens, fongiques. De même, il existe une diminution de la réponse des anticorps à l'immuni-

sation par la typhoïde.

Chez les transplantés, l'immunodrépression est entretenue par le traitement : - radiothérapie générale et irradiations thymiques que recevaient tous les malades lors des premières greffes de rein.

- drogues : AZATHIOPRINE à fortes doses dans les suites immédiates de la transplantation : 3mg/kg jour, à doses plus modérées par la suite : 2mg/kg/jour environ.

Ces caractères particuliers sont analogues à ceux retrouvés chez d'autres malades ayant également un déficit immunitaire (7)-Syndrome de Down : persistance de l'antigène Au pendant plus de 3 ans, élévation modérée et permanente des transaminases.

-Lèpre lépromateuse, perturbation chronique des SGPT et persistance de l'antigène Au.

- Leucémie lymphoïde aigue ou chronique.

Quel que soit l'aspect clinique réalisé par l'hépatite dans notre unité, il n'y a cependant pas eu de véritables épidémies comme dans certains services (53. 54) (100 % des malades et 40 % du personnel ayant été atteints au cours de l'épidémie décrite par LONDON (37) et il y a eu d'ailleurs toujours en permanence un cas d'hépatite ictérogène ou non pendant toute la durée de l'épidémie.

Par contre, il y a eu un état endémique persistant comme le montre l'étude par centre : sur les 44 malades dialysés à l'Hôpital Necker même : 11 ont eu une hépatite (avec antigène Au) dans 5 cas. Celui-ci ayant été trouvé chez 13 malades. 9 membres du personnel ont eu un ictère.

Parmi les 21 dialysés du centre de l'AURA, 7 ont eu une hépatite (dont 5 avec antigène Au).

L'antigène Au a été détecté chez 6 malades, 4 infirmières ont été contaminées, un technicien était semble-t-il porteur sain.

Sur les 23 patients en hémodialyse au centre Edouard Rist, deux ont eu une hépatite (avec antigène Au chez l'un d'eux), une infirmière a eu un ictère.

De même, chez les 67 transplantés il y a eu 7 hépatites dont 4 avec l'antigène Au.

L'étude chronologique de l'apparition des cas confirme la persistance de l'endémie, (Tableau XVI) et montre qu'il n'y a pas d'augmentation apparente de la proportion des malades atteints ou porteurs de l'antigène Au.

Mais dans tous les cas, malades et personnel, l'évolution a été favorable. Chez les dialysés, les constantes biologiques sont toutes revenues à la normale en quelques semaines.

Chez les 7 transplantés rénaux ayant eu une hépatite, pendant ces 9 mois, l'atteinte a été modérée dans la majorité des cas et n'a pas nécessité l'arrêt de la thérapeutique immunosuppressive.

Parmi le personnel, tous les sujets atteints ont pu reprendre leurs activités au bout de quelques semaines.

La bénignité de l'atteinte contraste avec la sévérité de l'épidémie dans certains centres (17) où des décès ont été enregistrés : 3 morts parmi le personnel du service d'hémodialyse d'Edimbourg, où les altérations hépatiques persistent chez certains sujets avec une évolution cirrhogène.

Il apparaît donc nécessaire de mettre en oeuvre une prophylaxie efficace générale à la fois pour les malades et pour le personnel :

- il faut faire des prélèvements sanguins fréquents et systématiques pour détecter l'antigène Au . chez les porteurs sains qui sont contagieux (Mc COLLUM a inoculé à des volontaires du sérum provenant d'un réservoir constitué en 1944 par 1000 donneurs de sang apparemment sains, 50 à 60 % des sujets eurent une hépatite ictérigène et l'antigène Au fut retrouvé dans le "pool" (63).

. chez les sujets
ayant une hépatite inapparente anictérique.

. chez les sujets
en phase d'incubation, alors qu'il existe pas encore de signe clinique puisque l'antigène Au est déjà présent avant même toute perturbation clinique ou biologique.

Pour que la détection soit efficace, des prélèvements hebdomadaires sont nécessaires.

D'autre part dans un nombre non négligeable de cas, l'hépatite n'est pas associée à l'antigène Au et elle est alors le plus souvent infectieuse, provoquée par le virus MS1. Des dosages réguliers de transaminases sont donc nécessaires.

Chez le personnel, certaines mesures plus spécifiques doivent être prises : pour réduire au maximum les risques de contamination : des règles d'hygiène très strictes sont nécessaires : . utilisation constante de gants et de bavettes quelles que soient les manipulations, by-pass, pose de perfusion, recueil des urines.

- . désinfection soigneuse des mains avant les repas
- . interdiction de fumer
- . interdiction de partager les couverts des malades
- . séparation des repas des malades de ceux du personnel
- . utilisation de matériel jetable à usage unique, ce qui réduit les manipulations.

Quant à la prévention de l'hépatite par les gammaglobulines, elle est pour l'instant parfaitement inefficace : plusieurs membres du personnel ayant eu des injections, ont eu néanmoins une hépatite.

Les recherches faites au Centre National de Transfusion Sanguine ont montré que les gammaglobulines standard ne contenaient pas l'anticorps correspondant à l'antigène Au.

Il faut donc attendre la préparation de gammaglobulines spécifiques préparée à partir du sérum ayant une forte teneur en anticorps.

Chez les dialysés, la solution idéale serait de ne jamais transfuser un malade quelque soit son hémato-crite. En effet, même en éliminant les sangs dans lesquels la détection systématique qui révèle la présence de l'antigène Au, les risques d'hépatite ne sont cependant pas nuls (22) (GILES et KRUGMAN ayant démontré la possibilité pour le virus MS1 d'être transmis par voie parentérale). Ceci est réalisé dans certains centres mais l'accroissement de la dyspnée et de l'asthénie, semblent difficilement compatibles avec une reprise d'activité au moins partielle, souhaitée pour ces malades.

.../...

En pratique, il faut réduire au maximum les transfusions et ne passer de sang que lorsque le malade se plaint de troubles objectifs. Et donc, -amorcer les reins artificiels avec du sérum physiologique et non du sang.

-utiliser des appareils de faible capacité et ne nécessitant que le sang du malade.

-s'appliquer à avoir les plus complètes restitutions possible

-faire le minimum de prélèvements.

Pour diminuer le risque de contamination à la fois chez les malades et les membres du personnel, utiliser des reins artificiels à usage unique, ne nécessitant pas de nettoyage des membranes

Une fois les malades porteurs de l'antigène Au, détectés, il est important de les séparer des autres dialysés non contagieux pour limiter l'extension.

On peut alors regrouper les sujets contaminés dans des centres de dialyse qui leur seraient réservés. Actuellement, cette mesure est plus théorique que pratique car le nombre de lits de dialyse disponibles est nettement inférieur aux besoins et les unités sont surchargées. Néanmoins, elle a été mise en oeuvre dans certains centres étrangers et elle s'est révélée efficace (13. 21).

On peut également les traiter à domicile mais actuellement seul une douzaine de malades à Paris, bénéficient de ce système : et tous les sujets n'y sont pas aptes. De plus dans ce cas, le risque de contamination familiale n'est négligeable. Ainsi, la mère d'un dialysé à domicile, porteur de l'antigène Au a eu une hépatite avec antigène Au.

Enfin, on peut réserver aux dialysés porteurs de l'antigène Au un équipement spécial pour éviter les risques de de contamination. On peut aussi les éliminer des centres de dialyse en les transplantant.

Chez les transplantés, la contamination semble être dans la majorité des cas antérieure à ^{de} l'intervention et survient certainement pendant la période dialyse (les porteurs de l'antigène Au ayant eu deux fois plus de séances d'hémodialyse et deux fois plus de transfusions que les autres patients). En effet, si l'évolution est favorable, le malade n'est plus dialysé et n'est plus transfusé (deux malades seulement sur les 14 sujets antigène + ont reçu du sang après l'opération). De plus, il est peu hospitalisé, le risque de contamination est donc moindre.

Le nombre de transfusions étant sous la dépendance du nombre de dialyses, la réduction de la période de dialyse est certainement le moyen le plus efficace de diminuer les risques, mais elle est difficile à réaliser, la majorité des dialysés attendant une transplantation avec rein de "cadavre".

La séparation des sujets contaminés est plus facile pour les transplantés que pour les dialysés. Il suffit de les isoler lors des consultations hospitalières périodiques et lors des examens systématiques (là encore, l'utilisation de matériel à usage unique est primordiale).

Toutefois, malgré toutes les précautions, l'augmentation du nombre des malades mis en dialyse va nécessairement provoquer un accroissement du nombre des porteurs sains de l'antigène Au et donc du risque d'hépatite (du 1er Avril au 30 Juin 1970, 36 malades ont été dialysés au centre Edouard Rist et on a détecté l'antigène Au chez 6 d'entre eux).

Ce risque d'hépatite augmentera alors non seulement en milieu hospitalier, mais également en milieu familial (parmi les dialysés porteurs de l'antigène Au, 5 avaient contaminé des proches parents), sur les lieux de travail, puisqu'on s'efforce de faciliter la reprise d'une activité professionnelle chez les dialysés et les transplantés, et donc dans la population générale.

On peut donc se demander s'il ne faut pas considérer les porteurs de l'antigène Au comme des porteurs contagieux et

.../...

les exclure alors de certaines professions - telles que les professions alimentaires, ou tout au moins leur imposer des précautions d'hygiène.

- CONCLUSIONS -

Devant l'extension des épidémies d'hépatites dans les centres d'hémodialyse et de transplantation et devant la gravité que peut revêtir cette affection chez ces malades, la recherche de l'antigène Australie découvert par BLUMBERG et lié significativement à l'hépatite, a été faite systématiquement pendant 9 mois, du 1er Juillet 1969 au 1er Avril 1970 chez :

- . 88 dialysés
- . 67 transplantés
- . 190 membres du personnel de l'unité d'hémodialyse et de transplantation de l'Hôpital Necker.

- 615 prélèvements ont été examinés au Centre National de Transfusion Sanguine par les méthodes

- . d'immunodiffusion
- . de fixation du complément
- . d'électroimmunodiffusion.

- l'antigène Au a été retrouvé chez :

- . 14 transplantés
- . 20 dialysés
- . 14 membres du personnel avec une fréquence supérieure celle décrite habituellement : 20 % chez les malades et 7 % pour le personnel.

Chez les transplantés et les dialysés, l'antigène Au a été décelé bien plus fréquemment chez les malades du sexe masculin : les porteurs de l'antigène étant trois fois plus nombreux chez les hommes que chez les femmes, tandis que cette relation n'était pas retrouvée parmi le personnel.

Chez les malades aucune liaison significative n'a pu être établie entre la découverte de l'antigène Au et les groupes érythrocytaires.

Chez les transplantés, la présence de l'antigène Au est en corrélation avec les antécédents transfusionnels : les malades possédant l'antigène ont reçu deux fois plus de transfusion (25,1 en moyenne) que les autres (12 seulement) et avec le nom-

bre de dialyses : les porteurs de l'antigène Au ont eu 58 séances de rein artificiel tandis que les sujets chez qui on ne l'a pas détecté en ont 24,6.

Cette relation n'a pas été retrouvée de façon aussi évidente chez les dialysés. Pour ce groupe de malades, l'antigène Au est plus fréquent chez les dialysés ayant eu plus de 40 dialyses. 80 % des dialysés, antigène Au + contre 48,6 % des dialysés antigène Au - .

Par contre, chez les transplantés comme chez les dialysés, la relation de l'antigène Au et de l'hépatite a été confirmée : en effet, plus de 50 % des malades porteurs de l'antigène Au ont eu une hépatite tandis que 55 % des malades atteints d'hépatite ont l'antigène Au dans leur sérum.

Chez les dialysés porteurs de l'antigène Au, l'hépatite a été dans tous les cas uniquement biologique avec des transaminases modérément élevées et toujours inférieures à 1 000 UF. Chez les transplantés également, l'hépatite est le plus souvent anictérique mais son évolution est plus traînante et dépasse fréquemment trois mois. Dans tous les cas cependant, le pronostic a été favorable et les tests hépatiques sont redevenus normaux.

En outre, pour ces deux groupes de malades, la recherche de l'antigène Au a été négative malgré des prélèvements répétés chez 80 % des sujets ayant une hépatite ictérigène ce qui confirme bien l'existence d'au moins deux sortes d'hépatite :

- . hépatite avec Ag Au + MS2 de KRUGMAN
- . hépatite sans Ag Au - MS1

Par contre, chez les membres du personnel, la présence de l'antigène Au a correspondu dans 85 % des cas, à une hépatite ictérigène franche avec des transaminases supérieures ou égales à 1 000 UF.

Dans notre unité, contrairement à certains centres, l'hépatite n'a eu aucun caractère de gravité et la guérison a été complète en quelques semaines.

Chez les membres du personnel, l'antigène Au n'a été décelé que transitoirement, des contrôles faits deux mois après le début de la maladie ayant été négatifs, tandis que chez les transplantés et les dialysés, il a persisté pendant toute la durée de l'étude dans 100 % des cas.

Il est vraisemblable que toutes ces différences sont dûes au déficit immunitaire provoqué soit par l'insuffisance rénale chronique chez les dialysés, soit par la thérapeutique immunosuppressive administrée aux transplantés.

L'étude chronologique de l'apparition des cas d'hépatite et de la découverte de l'antigène Au montre qu'il n'y a pas eu de véritable épidémie mais une endémie persistante sans augmentation nette du nombre des malades atteints.

Il est absolument nécessaire de mettre en oeuvre des mesures prophylactiques tant pour le personnel soignant : essentiellement, précautions d'hygiène, règles strictes d'aseptie, que pour les malades, en particulier :

- . prélèvements répétés à la recherche de l'antigène Au
- . réduction par tous les moyens du nombre des transfusions
- . séparation des porteurs de l'antigène Au et des autres malades.

Ces mesures bien que difficiles à réaliser en pratique pourront seules permettre d'éviter l'extension de l'hépatite, non seulement en milieu hospitalier, mais aussi dans la population générale en attendant l'instauration d'un traitement préventif efficace par l'administration de gammaglobulines spécifiques.

OBSERVATIONS DES 14 TRANSPLANTES

PORTEURS DE L'ANTIGENE Au.

1. Jac. Transplanté le 9 Juin après deux mois d'hémodialyse en 1969 à raison de deux séances par semaine.
Les bilans hépatiques systématiques après l'intervention alors qu'il était sous traitement immunosuppresseur sont demeurés normaux.
Cependant, alors qu'une première recherche de l'antigène Au, le 23 Septembre 1969 avait été négative, trois autres contrôles faits régulièrement le 22 Décembre, le 18 Janvier et le 8 Mars 1970, montrent la présence puis la persistance de l'antigène Au.
Ce patient qui avait reçu 10 transfusions jusqu'à la transplantation, n'a eu aucun sang entre le 23 Septembre et le 22 Décembre 1969.
2. Fou. Transplanté le 18 Novembre 1968. Avait eu auparavant deux séances de rein artificiel par semaine pendant 4 mois.
Les explorations hépatiques faites ces neuf derniers mois ont toujours été normales bien que les trois recherches de l'antigène Au, le 24 Septembre, le 6 Janvier et le 18 Mars 1970 aient été positives.
Mais du début Novembre 1968, au début de Février 1969, les transaminases furent perturbées en permanence et ont atteint 270 UF en Décembre 1968.
Simultanément, apparût un subictère et la bilirubine totale monta à 32 mg dont 29 étaient glycuconjugués. Ces altérations motivèrent en Février 1969 une biopsie hépatique qui montra :
- de discrets signes de souffrance cellulaire
 - pas de cytolyse
 - mais des infiltrats cellulaires assez importants autour d'un espace porte. Ils étaient constitués de cellules mononucléées.
- De plus la femme de ce malade a eu le 5 Mars 1970 une hépatite ictérique.

Antécédents transfusionnels : 10 jusqu'à la transplantation, aucun depuis.

3. Gib. Transplanté à deux reprises en Octobre 1962 et en Octobre 1965 après deux séances de rein artificiel en 1962 et 9 en Septembre et Octobre 1965.
Le nombre de transfusions dont la dernière remonte à Novembre 1965 s'élève à 45 unités.
Les prélèvements du 8 Décembre 1969 et du 16 Mars 1970 ont montré l'existence de l'antigène Au bien que les contrôles hépatiques faits simultanément aient été entièrement normaux aux environs de 25 UF.
Par contre, en Novembre 1965, alors qu'il recevait en moyenne 2 mg/Kg/J d'IMURAN, les transaminases, jusque là normales, atteignent 106 UF, et une nouvelle poussée transitoire survient en Mai 1967 : SGPT = 70 UF. L'IMURAN était alors à la même dose quotidienne.
Depuis, aucune autre perturbation n'est survenue.
4. Leb. Transplanté en Mars 1967 après 24 Séances de rein artificiel et 31 transfusions jusqu'à l'intervention au cours de laquelle on passa 2 flacons.
En Juillet 1967, alors qu'il recevait 2mg/Kg/J. d'IMURAN les transaminases jusque là normales s'élevèrent à 150 UF et atteignirent même 310 UF en Octobre 1967. Le bilan hépatique demeura ainsi perturbé jusqu'en Février 1969 avec les SGPT oscillant entre 300 UF et 61 UF. Depuis il est redevenu strictement normal mais les quatre recherches de l'antigène Au en Septembre, Novembre, Décembre 1969 et Janvier 1970 ont toujours été positives.
5. Por. Transplanté le 13 Mars 1969 après deux séances d'hémodialyse par semaine à Necker puis à Angers depuis le 31 Août 1968 le nombre de transfusions était d'environ 15.
Le bilan hépatique a toujours été normal et il n'y a eu aucun antécédent d'hépatite. Cependant, les trois prélèvements d'Octobre, Décembre 1969 et Janvier 1970 faits sous Imuran 2 mg/Kg/J ont détecté l'antigène Au.

5. Tot. Transplantée le 10 Avril 1967 après 36 séances de rein artificiel et ayant reçu 50 transfusions, la dernière remontant à Mai 1967.
- En Juillet 1967, alors qu'elle était sous traitement immunosuppresseur, à la dose moyenne quotidienne de 2mg/Kg/J des contrôles hépatiques systématiques montrèrent une perturbation modérée des SGPT à 55 UF qui atteignent, une semaine plus tard : 93 UF.
- Depuis, les transaminases ont toujours été normales mais l'antigène Au fut découvert lors du premier prélèvement en Novembre 1969.
- Cette jeune femme demeurant à l'étranger, aucun nouveau contrôle n'a pu être fait.
- Un fait à signaler : son mari a eu une hépatite anictérique pendant deux mois en Septembre-Octobre 1968.
- . Tri. Transplanté le 3 Février 1969 après deux mois d'hémodialyse à raison de deux séances par semaine, depuis le 30 Novembre 1968.
- Il a reçu 13 transfusions. Aucune n'est postérieure à l'intervention.
- Les bilans hépatiques de contrôle faits sous Imuran, à la dose de 25 mg/Kg/J ont toujours été normaux (inférieurs à 21 UF). On ne relève aucun antécédent d'hépatite.
- Cependant, dès le premier prélèvement, le 23 Septembre 1969 on retrouvait l'antigène Au et celui-ci a persisté lors des trois autres prélèvements faits en Décembre 1969, en Février et en Mars 1970.
- . Lie. Transplanté le 17 Juin 1968 après 7 séances de rein artificiel depuis le 22 Mai 1968. Dans les suites immédiates de l'intervention, il eut trois autres séances d'hémodialyse.
- Le nombre total de transfusions, dont la dernière remonte au 30 Septembre 1968, a été de 18.

En Novembre 1968 après 5 mois de traitement par Imuran 1,5 mg/Kg/J, les transaminases s'élevèrent à 60 UF, puis les jours suivants à 160 UF, et le bilan demeura ainsi perturbé jusqu'en Février 1969. Depuis, les contrôles hépatiques ont toujours été strictement normaux, mais les 4 échantillons prélevés en Septembre et Décembre 1969, et Janvier 1970, ont tous montré l'existence et la persistance de l'antigène Au.

A noter : sa femme a eu une hépatite en Mai 1969.

. Pin. Dialysé deux fois par semaine aux Enfants-Malades depuis le 17 Janvier 1968. Au cours de ces séances il a reçu 30 transfusions. La transplantation rénale a eu lieu en Février 1969. Les épreuves hépatiques sont toujours demeurées normales (aucun antécédent à signaler). Néanmoins, deux prélèvements faits en Octobre et en Décembre 1969 ont montré la présence de l'antigène Au.

. Ler. Transplanté le 20 Novembre 1969 après 68 séances de rein artificiel au cours desquelles le nombre de transfusions n'a pas dépassé 10. Aucun sang n'a été passé entre le 18 Novembre, date de la première recherche de l'antigène Au et qui a été négative, et le 21 Mars 1970 où un nouveau prélèvement le détecta. (Entre temps, un second échantillon en Décembre 1969 n'avait rien décelé). A aucun moment, il n'y eut de perturbations biologiques hépatiques. Il n'y a eu également aucun antécédent d'hépatite.

1. Bor. Transplanté le 7 Juillet 1969 après deux séances de rein artificiel par semaine depuis Avril 1968. Les bilans hépatiques pratiqués régulièrement alors qu'il recevait 2 mg/Kg/j d'Imuran, demeurèrent normaux jusqu'au 26 Août 1969 où les transaminases s'élevèrent transitoirement à 57 UF.

Les SGPT étaient de nouveau normales : 27 UF lorsque la première recherche de l'antigène Au, le 23 Septembre 1969, fut positive. Quatre autres prélèvements en Décembre 1969 Janvier et Février 1970 montrèrent la persistance de l'antigène Au tandis que le bilan était de nouveau légèrement perturbé : le 23 Décembre 1969 les SGPT étaient à 52 UF. Ce patient n'avait aucun antécédent hépatique particulier. Le nombre de transfusions, dont la dernière remonte au jour de la transplantation, était de 15 flacons.

2. Rem. Transplanté le 7 Août 1969 après 8 mois d'hémodialyse à raison de 2 séances par semaine à Necker puis à L'AURA. Les transfusions antérieures sont au nombre de 12. Le 15 Septembre 1969 alors que les bilans hépatiques antérieurs avaient toujours été normaux, les transaminases étaient légèrement perturbées à 62 UF. Cependant, la première recherche de l'antigène Au faite ce même jour fut négative, 10 jours plus tard, un second prélèvement était positif, tandis que les SGPT étaient à 83 UF (entre temps, ce sujet n'avait reçu aucune transfusion). Les contrôles suivants effectués le 24 Novembre, le 6 Janvier et le 28 Février 1970 montraient la persistance de l'antigène Au et la revenue à la normale des transaminases.

3. Boy. Transplanté le 12 Février 1969, après deux séances de rein artificiel, par semaine depuis Novembre 1967, au cours de celles-ci il avait reçu 19 transfusions. Dans les suites de la transplantation, il est mis à un traitement immunosuppresseur à la dose de 1,5 mg/Kg/J. le 17 Septembre 1969, alors que depuis une semaine, les transaminases étaient subnormales 47 UF, on détecte dans son sérum l'antigène Au. De plus, un bilan hépatique fait début Avril décèle une nouvelle poussée d'hépatite SGPT = 145 UF. alors que le 30 Septembre 1969, les SGPT étaient transitoirement à 220 UF tandis qu'apparaissait un ictère conjonctival, et sont redevenues normales le 13 Octobre : 37 UF

Les 4 autres prélèvements en Décembre 1969, Janvier et Février 1970 montraient la persistance de l'antigène Au.

Ang. Transplanté le 4 Mars 1963 après 4 mois d'hémodialyse. A cette époque il subit préalablement à l'intervention, deux irradiations totales puis deux mois plus tard, deux irradiations thymiques.

Dans les suites de ce traitement une aplasie médullaire apparaît et oblige à arrêter tout traitement immunosuppresseur à partir de 1965.

Les explorations hépatiques ont jourjours été normales jusqu'au 25 Novembre 1969 où les SGPT sont très légèrement perturbées 48 UF, et ce même jour, un prélèvement montre la présence de l'antigène Au.

Celui-ci précède de 3 semaines l'apparition d'une hépatite aigue ictérique. En effet, à partir du 19 Décembre 1969, ce sujet se plaint de douleurs abdominales et épigastriques de troubles digestifs tandis qu'apparaissent une hépatomégalie et un subictère.

4 jours plus tard, les transaminases sont très élevées à 949 UF et la bilirubine est à 42 mg dont 36 glucuroconjugés.

Depuis, les altérations hépatiques subsistent ; les SGPT oscillent entre 500 UF et 50 UF. Le 23 Mars 1970, elles étaient encore à 125 UF, tandis qu'un second prélèvement montrait la persistance de l'antigène Au.

Le nombre de transfusions au moment de la découverte de l'antigène Au atteignait 70 UF dont 12 reçues au mois de Juin 1969.

OBSERVATIONS DES 3 TRANSPLANTES
AYANT EU UNE HEPATITE SANS ANTIGENE Au.

his Mig. Transplanté le 28 Mai 1969 après 9 séances de rein artificiel.
Début Janvier 1970, alors qu'il recevait de l'IMURAN 0,5 mg Kg./J'un bilan hépatique systématique montre une élévation de la bilirubine à 28 mg alors que les transaminases sont normales.
Le 22 Janvier, apparaît un subictère accompagné d'oligurie et de gastralgies.
Le 29 Janvier, le malade est ictérique avec une bilirubine à 40 mg, les SGPT demeurent normales. Les jours suivants; la bilirubine s'élève progressivement pour atteindre 102 mg dont 90 mg glycuconjugués, tandis que les transaminases sont subnormales : le chiffre maximum ayant été de 48 UF le 19 Février 1970.
Les examens faits ensuite régulièrement montrent la persistance des perturbations hépatiques BT à 25 mg le 25 Mars.
Chez ce malade qui avait déjà eu deux recherches de l'antigène Au, toutes deux négatives le 16 Septembre et le 8 Decembre, deux nouveaux prélèvements le 5 Janvier et le 2 Février 1970 demeurèrent négatifs.
A signaler : 7 transfusions, jusqu'à la transplantation, aucune ensuite.
En Août 1968, hépatite aigue avec SGPT à 840 UF et tests de cytolysse positifs.

his Ren. Transplanté le 24 Avril 1969 après 135 séances d'hémodialyse.
Le nombre total de transfusions - la dernière date du jour de l'intervention, s'élève à 43.
Le 10 Décembre 1969, tandis qu'on note un subictère, la bilirubine est trouvée à 32,5 mg, et la troisième recherche de l'antigène Au est négative. (les deux prélèvements précédents étaient déjà négatifs).

Le 16 Décembre, il existe une élévation modérée dans transaminases qui sont à 61 UF. Depuis, les SGPT sont revenues à la normale mais la bilirubine demeure élevée : 54 mg le 4 Février 1970, 39 mg le 17 mars.

Deux nouvelles recherches de l'antigène Au le 12 Janvier et le 16 Février ont été négatives.

A noter : En Janvier 1969, les transaminases avaient été perturbées à plusieurs reprises : SGPT à 75 UF, le 15 Janvier.

En Mai 1969, elles étaient à 120 UF. A cette époque, il recevait 3,5 mg/Kg/J d'IMURAN.

is Gou. Transplanté le 10 Juillet 1969. Il n'avait eu auparavant aucune séance de rein artificiel mais il avait reçu 5 transfusions.

Ce malade a eu 8 recherches d'antigène Au (la première remontant au 13 Octobre 1969, la dernière étant le 18 Mars 1970) qui ont toutes été négatives. Cependant, en Novembre 1969, il a eu une hépatite ictérique franche avec des transaminases à 370 UF et une bilirubine supérieure à 100 MG.

OBSERVATIONS DES 20 DIALYSES

PORTEURS DE L'ANTIGÈNE Au

- Bon. Malade mis en dialyse depuis Septembre 1968 à raison de deux puis trois séances de rein artificiel par semaine à partir de Mai 1969 et ayant reçu 38 transfusions. La première recherche de l'antigène Au le 3 Juillet 1969 est positive. Par la suite, trois autres prélèvements montreront sa persistance. Cependant les bilans hépatiques faits à plusieurs reprises sont toujours demeurés normaux. Ce malade n'avait aucun antécédent personnel d'hépatite mais sa mère a eu une hépatite ictérique en Juin 1969. Début Juillet 1969, on détecte dans son sérum l'antigène Au. Celui-ci avait disparu lors d'une nouvelle recherche en Septembre 1969.
- Cal. Dialysé à Necker, deux fois par semaine depuis le 2 Octobre 1968. Le premier prélèvement, le 15 Juillet 1969 est négatif, mais l'antigène est détecté dès la seconde recherche le 7 Octobre. Entre temps, ce malade qui avait reçu sept transfusions avant le premier prélèvement, ne reçoit aucun sang. Les contrôles hépatiques faits régulièrement sont restés normaux (les SGPT n'ont pas dépassé 27 UF).
- Dev. Dialysé à Necker deux fois par semaine après deux échecs de greffe. L'une en Janvier 1965, l'autre en Novembre 1968. La recherche de l'antigène Au est négative le 15 Juillet 1969, mais les quatre autres prélèvements, le 7 Octobre, le 26 Janvier, le 23 Février 1970 sont positifs. Les bilans hépatiques sont cependant normaux. Mais en Janvier 1969, après deux mois de traitement par IMPURAN 2,5 mg/kg/j, les transaminases s'étaient transitoirement élevées à 112 UF. D'autre part, ce sujet avait déjà reçu lors de la découverte de l'antigène Au plus de 50 transfusions dont 5 entre les deux premières recherches.

- For. Malade dialysée deux fois par semaine depuis le 21 Avril 1969 à Necker, puis à l'AURA à partir de Mai.
Dès le premier prélèvement, le 26 Septembre 1969, l'antigène Au est détecté, et il persiste lors d'une seconde recherche en Décembre 1969.
Les transaminases dosées régulièrement ont toujours été normales, aux environ de 20 UF.
Antécédents transfusionnels : 20 transfusions dont neuf les quatre derniers mois ayant précédé la découverte de l'antigène Au.
- Hen. Malade dialysé deux fois par semaine à Necker depuis le 21 Septembre 1968.
La seule recherche qui a été faite le 17 Décembre 1969 fut positive à l'antigène Au.
Ce malade avait alors été transfusé 20 fois et le bilan hépatique avait toujours été strictement normal.
Par contre sa mère avait eu une hépatite ictérique en Août 1969.
Ce malade est malheureusement décédé subitement le lendemain du prélèvement.
- Pau. dialysé deux fois par semaine à Necker, depuis le 8 Janvier 1969.
Il a déjà reçu 12 transfusions lorsqu'on recherche pour la première fois l'antigène Au. Cette recherche est alors négative.
Deux mois et demi plus tard, alors qu'il avait eu entre temps six transfusions, une seconde recherche, est cette fois positive. A aucun moment il n'y a eu de perturbation du bilan hépatique.
Aucun antécédent personnel ou familial n'est à signaler.

7. Pet. Ce malade n'avait eu que deux séances d'hémodialyse à Necker (la première ayant eu lieu le 15 Septembre 1969) lorsque l'antigène Au fut retrouvé le 23 Septembre 1969. Auparavant, il n'avait reçu qu'une transfusion en 1962. Il n'avait jamais eu d'hépatite.
- Cinq autres prélèvements en Septembre, Octobre, Novembre 1969 et Février 1970 montrèrent la persistance de l'antigène.
- A aucun moment, les transaminases ne dépassèrent 35 UF.
8. Pha. Dialysé à Necker, trois fois par semaine depuis le 24 Décembre 1968.
- La première recherche de l'antigène Au le 27 Novembre 1969 fut positive bien que le bilan hépatique soit normal : SGPT : 5 UF.
- Le nombre de transfusions était, lors de ce prélèvement, supérieur à 20 Unités, dont 5 reçues les quatre derniers mois.
- Ce malade n'avait aucun antécédent personnel d'hépatite, mais sa femme a eu un ictère en Novembre 1969, au moment de la découverte de l'antigène Au.
9. Vas. Dialysé depuis le 14 Octobre 1968, d'abord à Necker puis à Caen à partir du 20 Février 1969, à raison de deux séances par semaine.
- Il a été peu transfusé, cinq au total, dont une en Juillet 1969.
- Deux échantillons, le 16 Octobre et le 8 Décembre montrèrent la présence de l'antigène Au. Lors de ces prélèvements, le bilan hépatique était tout à fait normal : SGPT à 5 UF puis à 23 UF.
- Cependant, en Avril 1969, les transaminases avaient atteint transitoirement 140 UF.
- Sa femme a eu une hépatite ictérique pendant trois à quatre semaines en Septembre 1969, malgré l'administration de gamma-globulines en Janvier et en Aout 1969.

0. Ber. Dialysé deux fois par semaine depuis le 16 Octobre 1968. Il a reçu en tout, quatre transfusions mais aucune dans les quatre derniers mois qui ont précédé la première recherche de l'antigène Au, le 8 Décembre 1969. Celle-ci a été positive.
- Un second contrôle fait le 12 Février 1970 a montré sa persistance.
- Trois mois avant le premier prélèvement, les transaminases jusque là normales étaient montées transitoirement à 83 UF. En Décembre 1969 elles étaient à 20 UF.
1. Bra. Dialysé à Necker depuis le 15 Mars 1969, puis à Edouard Rist à partir d'Octobre au rythme de deux puis trois séances par semaine.
- Le 2 Septembre 1969, un bilan hépatique systématique montre des transaminases perturbées : 130 UF ; mais la bilirubine est normale à 8 mg. Un précédent dosage en Juin 1969 était strictement normal.
- Deux prélèvements le 23 Septembre et le 6 Octobre, montrèrent la présence de l'antigène Au. Mais on ne peut suivre son devenir. En effet, ce malade est décédé d'hémorragie cérébrale, début Décembre 1969.
- Le nombre de transfusions reçues était de quatre lors de la première recherches de l'antigène Au. Trois d'entre elles avaient été posées dans les quatre mois précédents.
2. Bré. Malade dialysé à Necker deux fois par semaine depuis le 31 Décembre 1968 et ayant reçu neuf transfusions.
- Le 24 Septembre 1969, on détecte dans son sérum l'antigène Au.
- Le bilan hépatique fait trois semaines plus tard, montre une élévation modérée des transaminases à 125 UF. La bilirubine est normale à 6 mg.
- Les perturbations biologiques persistent pendant un mois avec des transaminases aux alentours de 100 UF et une élévation discrète et transitoire de la bilirubine à 22 mg, sans ictère.
- Un second prélèvement, le 23 Février 1970, montre la persistance de l'antigène Au alors que les tests hépatiques sont redevenus normaux.

Col. Jeune femme dialysée deux fois par semaine depuis le 14 Novembre 1968 d'abord à Necker puis à l'AURA à partir du 14 Janvier 1969.

Elle avait reçu 9 flacons de sang quand en Juillet 1969 un contrôle hépatique montra l'existence d'une hépatite biologique SGPT : 98 UW.

Quelques jours plus tard, les transaminases atteignent 123 UW.

Fin Septembre 1969, alors que le bilan était de nouveau normal (SGPT 15 UW) l'antigène Au fut détecté.

Le 7 Janvier 1970, un nouveau prélèvement montra la persistance de l'antigène Au tandis que les transaminases étaient de nouveau perturbées atteignant 83 UW.

Le mari de cette malade a eu ces derniers mois une hépatite clinique.

Här. Remise en dialyse en Mai 1969 après l'échec d'une transplantation rénale faite le 5 Octobre 1964.

Elle a deux séances de rein artificiel par semaine à Necker.

Le 2 Décembre 1969, lors de la découverte de l'antigène Au, les transaminases étaient modérément élevées 52 UF.

Le nombre de transfusions antérieures dépassait 65 dont 6 les quatre derniers mois.

Il faut noter dans les antécédents : une hépatite ictérique en Avril 1965, alors qu'elle recevait 150 mg/jour d'IMURAN. En effet, d'Avril à Août 1965 les transaminases furent perturbées et atteignirent 330 UF, tandis que la bilirubine s'élevait à 75 mg dont 70 mg glycuconjugués. A cette époque, Monsieur FAUVERT avait porté le diagnostic d'hépatite chronique.

En Février 1969, les transaminases étaient subnormales : 47 UF et la bilirubine s'était de nouveau élevée à 19 mg en Avril 1969.

Gen. En hémodialyse périodique deux fois par semaine à Necker depuis le 7 Juillet 1969. Il avait reçu six transfusions de Juillet à Septembre 1969.

Le 24 Septembre, la première recherche de l'antigène Au

fut négative mais il fut décelé lors du second prélèvement le 14 Octobre 1969. (Il n'avait eu aucune transfusion entre temps).

Un bilan hépatique fait quatre jours plus tard est normal mais le 15 Décembre 1969, on découvre une hépatite biologique : SGPT à 75 UF.

Les deux autres recherches de l'antigène Au le 15 Janvier et le 12 Février 1970 montrèrent sa persistance.

n. Dialysé deux fois par semaine depuis le 15 Avril 1968 à Necker puis à l'AURA, à partir du 4 Février 1969.

En Mai 1969, alors qu'il avait reçu 35 transfusions, ses transaminases s'élevèrent à 374 UW, et restèrent perturbées jusqu'au mois d'Août.

Elles étaient de nouveau normales lorsque l'antigène Au fut détecté le 26 Septembre 1969.

Un second prélèvement en Décembre 1969 a montré sa persistance.

e. Dialysé à Necker du 12 Juillet 1969 au 9 Août puis à l'AURA (deux séances par semaine).

Les deux premières recherches de l'antigène Au le 23 Septembre et le 26 Septembre, furent négatives alors que les transaminases avaient été légèrement et transitoirement perturbées en Août : 54 UW.

Le 15 Décembre 1969, on détecte la présence de l'antigène Au bien qu'il n'ait reçu entre temps aucune transfusion. Les six transfusions avaient toutes été antérieures au 6 Septembre.

A cette date le bilan hépatique est normal. Par contre, à partir du 12 Janvier, les transaminases s'élèvent à 122 UW et atteignent 220 UW en Février 1970 tandis qu'une quatrième recherche montre la persistance de l'antigène.

i. Passe au rein artificiel à Necker trois fois par semaine depuis le 11 Août 1969.

Les trois premiers prélèvements du 24 Septembre, du 14 Octobre 1969 et du 22 Octobre 1969 sont négatifs. A ce moment

il n'y a aucune perturbation hépatique et le nombre de transfusions antérieures est de 11.

Le 3 Décembre 1969, un nouveau prélèvement détecte l'antigène Au tandis que le bilan hépatique du 12 montre une élévation importante des SGPT qui atteignent 440 UF. Cette hépatite biologique va persister pendant plus d'un mois et demi à des taux élevés puisque le 27 Janvier 1970, les SGPT étaient encore à 480 UF.

Entre le 22 Octobre et le 3 Décembre 1969, ce malade avait reçu six flacons de sang.

Enfin, dans ses antécédents on relève une hépatite ictérique en 1955.

0. Vic. Cette jeune femme passe en dialyse deux fois par semaine depuis le 1er Août 1968 d'abord à Necker puis à l'AURA à partir de Février 1969.

Elle a eu en tout 21 transfusions mais aucune dans les quatre derniers mois précédant la première recherche de l'antigène Au. Celle-ci a été positive le 22 Septembre.

Lors de cette recherche, le bilan hépatique est normal mais en Décembre 1968, les transaminases étaient légèrement perturbées 54 UF, puis en Mai et en Juin, elles atteignent 123 UW.

A partir de Novembre 1969, les SGPT sont de nouveau perturbées 61 UW tandis qu'un second prélèvement en Décembre 1969 montre la persistance de l'antigène Au.

En Mars 1970, les SGPT atteignent 295 UW. Le bilan ne redeviendra normal que le 16 Avril 1970.

0. Lon. Jeune femme dialysée deux fois par semaine depuis le 13 Janvier 1969 d'abord à Necker puis à l'AURA à partir du 3 Février 1969.

Du 26 Juin 1969 à fin Juillet, elle eut une hépatite biologique avec des transaminases à 265 UW et même à 340 UW le 30 Juin.

Le 22 Septembre 1969, alors que le bilan était de nouveau normal, la première recherche de l'antigène Au fut positive.

Les deux autres prélèvements le 15 Décembre 1969 et le 5 Janvier 1970, furent également positifs.

A noter : six transfusions antérieures, toutes en 1968.

.../...

OBSERVATION DES 9 MALADES
AYANT EU UNE HEPATITE SANS ANTIGENE Au.

- is. Bet. Mis en dialyse le 12 Février 1970 après avoir reçu sept culots globulaires pour corriger une anémie très importante (hématocrite 15 %).
Le 17 Février 1970, un bilan hépatique systématique montre une élévation des transaminases à 220 UF. Le lendemain, la recherche de l'antigène Au faite pour la première fois est négative.
Les SGPT restent perturbées pendant 15 jours (le 21 Février elles sont à 120 UF) et sont de nouveau normales le 2 Mars 1970 (28 UF), lorsque la seconde recherche de l'antigène Au est négative.
- bis Det. En dialyse deux fois par semaine depuis le 11 Avril 1967 après l'échec d'une transplantation rénale faite en Décembre 1966.
Elle était à Edouard Rist depuis Octobre 1969 quand, fin Février 1970 surviennent une asthénie, des céphalées frontales, des arthralgies. Début Mars, apparaissent des troubles digestifs, une hépatomégalie atteignant l'ombilic, un ictère conjonctival.
Le 8 Mars, un bilan hépatique montre peu de perturbations SGPT à 64 UF, bilirubine à 20 mg.
Le lendemain, une recherche de l'antigène Au est négative (la précédente recherche avait eu lieu le 24 Septembre 1969 et était également négative).
Le 13 Mars un nouvel examen, confirme l'hépatite : SGPT à 290 UF. Celle-ci est transitoire : SGPT normales dix jours plus tard.
Le nombre de transfusions antérieures était de 85 dont 6 dans les quatre mois ayant précédé l'hépatite.

Antécédents: en Septembre 1967, les transaminases avaient atteint transitoirement 73 UF.

bis. Pru. Dialysé deux fois par semaine, depuis le 29 Avril 1969 au Val de Grâce, puis à Necker.

Le nombre de transfusions antérieures s'élevait à 25.

Le 6 Octobre 1969, un contrôle systématique montre une élévation des transaminases à 210 UF. La bilirubine est normale à 4 mg. La première recherche de l'antigène Au fait le même jour est négative.

Les jours suivants, les SGPT atteignent 330 UF. Cliniquement, le foie déborde de trois travers de doigt et on perçoit le pôle inférieur de la rate.

A partir du 2 Novembre 1969, la bilirubine jusque là normale, s'élève à 47 mg, tandis qu'apparaît un ictère cutanéomuqueux net, et qu'il existe une sensibilité de l'hypocondre droit. Elle atteindra 68 mg, le 5 Novembre.

Les altérations hépatiques persistent jusqu'au début de Décembre, mais les deux autres recherches de l'antigène Au le 15 Octobre et le 27 Novembre 1969 resteront négatives.

bis. Rol. Dialysé deux fois par semaine depuis le 19 Mai 1969, d'abord à Necker, puis à l'AURA à partir du 24 Juin.

En Janvier 1970, alors qu'il n'avait reçu que deux transfusions depuis sa mise en dialyse, les transaminases s'élevèrent d'abord à 61 UF le 14, puis à 240 UF le 31 et restèrent ensuite perturbées (début Avril 1970, elles étaient encore à 93 UF).

Or deux prélèvements, le 6 Janvier puis fin Mars 1970 ne montrèrent pas l'antigène Au.

A noter : SGPT, très légèrement perturbées à 49 UF le 8 Juillet 1969.

bis. Bom. Dialysée depuis le 6 Juillet 1969 à Necker puis à l'AURA à partir du 15 Octobre.

Aucun antécédent transfusionnel.

Le 18 Octobre, un examen systématique montre une élévation des transaminases à 103 UF. La perturbation persiste quelques jours (le 22 Octobre, elle sont à 106 UF), puis tout revient à la normale (SGPT = 13 UF en Janvier 1970).

Cependant, en Mars 1970, alors qu'elle avait reçu quatre flacons de sang depuis Novembre, les SGPT sont de nouveau modérément élevées à 56 UF.

Les quatre recherches de l'antigène Au le 23 Septembre, le 12 Novembre, le 16 Décembre et le 5 Janvier 1970 sont tous jours restées négatives.

bis. YAU. Remise en dialyse le 23 Septembre 1969 après l'échec d'une transplantation rénale faite en Mai 1967 après deux mois d'hémodialyse.

Deux mois après l'intervention, apparaît un ictère attribué à une hépatite d'inoculation (elle avait alors reçu 9 flacons de sang) avec une bilirubine à 40 mg puis à 80 mg et des transaminases qui l'élevèrent à 460 UF.

Depuis, il y eu quatre nouvelles poussées : à chaque fois, il existait un ictère franc avec une bilirubine atteignant 60 et même 90 mg en Avril 1968, et des transaminases dépassant 150 UF.

La dernière poussée eut lieu en Août 1969, fièvre à 39°, oligurie, hépatomégalie et ictère franc avec bilirubine à 192 mg, SGPT à 330 UF, le 8 Août 1969.

Le bilan hépatique ne se normalisa qu'en Septembre 1969. Aucun des 5 prélèvements les 15 Septembre, 6 Octobre, 13 Octobre, et 25 Novembre 1969 et le 26 Février 1970 n'a pu détecter l'antigène Au.

bis. Gui. Remise en dialyse le 21 Novembre 1968 après l'échec d'une transplantation rénale faite en Juillet 1967. Elle avait eu auparavant 75 séances d'hémodialyse.

En Octobre 1967, alors qu'elle recevait 3mg/Kg/J d'IMURAN, elle ressent une asthénie, des céphalées, des myalgies, tandis qu'apparaît un ictère. Un bilan hépatique montre alors une élévation des transaminases à 140 UF et une bilirubine à 40 mg.

Dès lors, ces perturbations persistèrent en permanence avec des poussées ictériques en Février 1968 : BT à 110 mg et SGPT à 180 UF.

En Mai 1968, BT à 50 mg, SGPT à 150 UF.

En Août 1968, une bilirubine à 380 mg.

Le bilan ne se normalisa qu'en Novembre 1969 où les transaminases étaient très légèrement modifiées à 48 UF.

Cependant, tout était de nouveau normal quand la première recherche de l'antigène Au, le 28 Octobre fut négative.

Un second prélèvement, le 2 Décembre fut également négatif.

A noter : le nombre de transfusions était de 46.

is. Gir. Jane femme mise en hémodialyse le 14 Août 1969 à raison de deux séances par semaine.

Elle avait reçu deux flacons de sang lorsqu'on rechercha pour la première fois l'antigène Au. Cette recherche fut négative et le bilan hépatique était normal.

Deux autres recherches, le 10 Novembre 1969 et le 3 Mars 1970, furent également négatives. Pourtant, un contrôle hépatique le 16 Février 1970 avait montré une élévation des transaminases à 72 UF et les jours suivants, celles-ci dépassèrent 150 UF, tandis qu'apparaissait un ictère modéré. Un fait intéressant : cette malade a eu un déficit en glucose - 6 - phosphate deshydrogénase.

is. Etu. Dialysé depuis le 10 Avril 1969. Quelques jours après le début des séances d'hémodialyse, apparition d'un ictère franc et généralisé avec une bilirubine à 87 mg dont 84 glycuconjugés et des SGPT à 270 UF.

L'ictère persista pendant plusieurs semaines avec une bilirubine qui atteignit 106 mg et des transaminases supérieures à 100 UF, et motiva une laparoscopie : hépatite cholestatique. Le bilan était cependant de nouveau normal lors de la première recherche de l'antigène Au qui fut négative en Septembre 1969. (auparavant 4 transfusions). Ce malade est décédé subitement en Décembre 1969 ; aucune nouvelle recherche n'a pu être faite.

OBSERVATIONS DES 14 SUJETS

PORTEURS DE L'ANTIGÈNE Au.

Ber. laborantine en biochimie (dosage de rénine) à Necker. Aucun antécédent d'hépatite ou de transfusion. A partir du 26 Septembre 1969, apparaissent une asthénie, de l'anorexie, des nausées accompagnées de douleurs épigastriques. Le 30 Septembre 1969, les urines sont foncées et le 30 Octobre, apparaît un ictère conjonctival qui se généralise rapidement avec décoloration des selles. Un premier bilan hépatique fait le 6 Octobre, montre une élévation importante des transaminases qui atteignent 2 000 UF, tandis que la bilirubine est à 170 mg dont 155 mg glycucoconjugués. Il existe également des signes d'inflammation Hanger ++++ et thymol 26. L'ictère va décroître à partir du 11. La recherche de l'antigène Au faite le 13 Octobre, alors que les SGPT ne sont plus qu'à 120 UF est positive. (Malheureusement il n'y aura pas de contrôle dans les semaines suivantes pour constater ou non sa disparition). Quant au bilan hépatique, il ne redeviendra normal qu'au début de Novembre.

Che. infirmière de garde en réanimation à Necker. Depuis le 20 Août 1969, se plaint de troubles digestifs avec douleurs épigastriques. Le 29 Août elle a une anorexie totale (le bilan hépatique est normal), une décoloration des selles, des urines foncées et mousseuses. Le 9 Septembre, apparition d'un ictère conjonctival accompagné d'arthralgies. Le 12 Septembre, généralisation de l'ictère. Un bilan hépatique fait trois jours plus tard, montre l'élévation des transaminases à 550 UF et de la bilirubine à 163 mg (BD 144 mg). Le 23 Septembre les SGPT ne sont plus qu'à 240 UF tandis qu'on détecte la présence de l'antigène Au. Le 29 Septembre, le bilan est encore perturbé : SGPT 175 UF, BT 30 mg.

Un contrôle fait le 25 Novembre, soit deux mois après le début de l'ictère, permet de constater la disparition de l'antigène.

Chez cette jeune femme non plus, aucune notion d'hépatite antérieure ou de transfusions.

. Gar. infirmière de garde en dialyse chronique à Necker. Aucun antécédent.
Vers le 20 Janvier 1970, apparition d'un syndrome pseudo-grippal avec céphalées, myalgies, coryza. Le 30 Janvier : asthénie, nausées, les urines sont foncées. Le lendemain, apparition d'un ictère conjonctival puis cutané mais de faible intensité qui disparaîtra rapidement. Les transaminases sont normales lors d'un contrôle deux mois auparavant, sont à 1 020 UF le 2 Février, puis à 700 UF le 5 ; la bilirubine est à 60 mg. La recherche de l'antigène Au faite ce même jour est positive. (une précédente recherche en Septembre 1969 n'avait pas retrouvé l'antigène). Le 11 Février, nouvelle poussée ictérique transitoire avec BT à 84 mg et les SGPT à 1 000 UF.

. Ren. laborantine en hématologie à Necker, sans antécédent transfusionnel ni hépatique. Le 1er Novembre 1969, apparition d'une asthénie, de troubles digestifs, de céphalées. Le 3 Novembre, oligurie avec urines foncées et le 5 Novembre ictère conjonctival et décoloration des selles. Un bilan montre alors des transaminases à 1 000 UF et une bilirubine totale à 49 mg. En même temps, on décèle l'antigène Au. Le 7 Novembre, généralisation de l'ictère, et trois jours plus tard, les SGPT sont à 1 480 UF, la bilirubine atteint 70 mg. les tests d'inflammation sont positifs : Hanger ++, thymol 37 UV, Popper 44. La bilirubine s'élèvera jusqu'à 108 mg, deux jours plus tard, puis l'ictère régressera à partir du 18 Novembre. Le 26 Novembre, les transaminases sont encore élevées à 250 UF, la bilirubine est à 24 mg. Quelques jours plus tard, l'ictère a complètement disparu et on constate une reprise franche de la diurèse.

5. Rap.

Infirmière en dialyse chronique à Necker en Septembre 1969, puis à Edouard Rist à partir d'Octobre. Le 17 Janvier 1970, brutalement, fièvre à 40°, asthénie apparition d'un ictère généralisé intense. Le même jour les transaminases sont à 1 180 UF, les jours suivants, oligurie avec urines foncées, selles décolorées hépatomégalie, le foie déborde de trois travers de doigt, vomissements très intenses, persistance de la fièvre entre 39 et 40°. Le 11 Février, on note une tendance de l'ictère à la régression mais les transaminases sont encore à 700 UF. La recherche de l'antigène Au faite en pleine poussée ictérique le 21 Janvier est positive alors qu'un premier échantillon le 11 Octobre était négatif. De même, un prélèvement de contrôle le 2 Mars 1970 ne permet pas de retrouver l'antigène. A cette date, les transaminases ne sont pas encore entièrement normales : 64 UF.

6. Sen.

Infirmière de garde en dialyse chronique à Necker. Début Janvier 1970, apparition d'une asthénie, de troubles digestifs : nausées, anorexie. Le 13 Janvier 1970, elle se plaint d'une sensibilité de l'hypochondre droit, tandis qu'apparaissent un subictère, une oligurie avec hypercoloration. Un bilan montre alors : une élévation des transaminase à 1 700 UF et de la bilirubine à 71 mg. Le 14 Janvier, l'ictère est généralisé la bilirubine atteint 96 mg dont 90 mg glycoconjugués. Les tests de flocculation sont positifs. La recherche de l'antigène Au est positive. Le 16 Janvier, les SGPT sont à 1 440 UF et la bilirubine à 102 mg. L'amélioration surviendra à partir du 20 Janvier : clinique : régression de l'ictère, biologique : SGPT à 440 UF et BT à 42 mg. Cependant, le 30 Janvier, le bilan hépatique est encore perturbé puisque les SGPT sont à 200 UF et la bilirubine à 16 mg.

Le B. Infirmière du service de Néphrologie à Necker.

Dès fin Octobre 1969, altération de l'état général avec fébricule et troubles digestifs. Le bilan hépatique est tout à fait normal jusqu'au 17 Janvier 1970 où, après quelques jours d'arthralgies et de douleurs lombaires, on découvre des transaminases à 700 UF avec une bilirubine totale à 28 mg. (BD : 26 mg).

Le 20 Janvier, apparition d'un ictère conjonctival. Les urines sont foncées.

Le 21 Janvier, ictère franc, généralisé, selles décolorées oligurie à 300 cc, hépatomégalie. Les transaminases sont alors à 1 380 UF et la bilirubine totale à 93 mg, tandis qu'un prélèvement montre la présence de l'antirène Au.

L'ictère persiste jusqu'au 31 Janvier avec une bilirubine aux alentours de 90 mg et les transaminases oscillent autour de 1 000 UF.

Début Février, la bilirubine n'est plus qu'à 26 mg et les SGPT sont redescendues à 160 UF.

Il faut relever une notion de contagé : piqure accidentelle avec une aiguille ayant été utilisée pour un transplanté porteur de l'antigène Au.

Fra. Laborantine en biochimie à Necker.

Le 16 Janvier 1970, apparition d'une asthénie, de céphalées de courbatures, de nausées +++.

Le 22 Janvier 1970, un bilan hépatique montre des transaminases à 2 950 UF alors que la bilirubine ne dépasse pas 23 mg.

La recherche de l'antigène Au qui était négative en Novembre 1969 est cette fois positive.

Le lendemain, apparition d'un ictère conjonctival qui se généralise en deux jours. Les transaminases sont alors à 200 UF et la bilirubine à 46 mg. Les tests de floculation sont positifs.

Les jours suivants, persistance des perturbations : SGPT à 1 420 UF et BT à 100 mg le 31 Janvier.

L'amélioration survient à partir du 16 Février avec régression de l'ictère : BT 60 mg, diminution des transaminases; 400 UF.

Leb. Infirmière dans le service de Néphrologie à Necker.
Vers le 20 Janvier 1970, asthénie, troubles digestifs, (nausées vomissements) apparition d'un ictère généralisé. Le bilan hépatique du 23 Janvier montre une élévation des transaminases à 1 540 UF tandis qu'on retrouve l'antigène Au.

Dix jours plus tard, les SGPT sont toujours aussi élevées à 1 150 UF et la normalisation ne surviendra que trois semaines plus tard.

Leg. Infirmière en dialyse chronique à Necker.
Fin Juin 1969, survenue d'un ictère généralisé avec transaminases supérieures à 1 000 UF.
La recherche de l'antigène, le 10 Juillet 1969 en pleine phase ictérique est positive, un prélèvement de contrôle trois mois plus tard montrera sa disparition.

1. Hen. Infirmière d'hémodialyse à l'AURA.
En Septembre 1969, on découvre une hépatite anictérique avec des transaminases à 2 000 UF, le 13.
Evolution favorable, rapide, puisque le 18, les SGPT ne sont plus qu'à 495 UF.
La recherche de l'antigène Au, est positive le 22 Septembre

2. Geo. Infirmière d'hémodialyse à l'AURA.
Hépatite aigue, ictérigène fin Février 1970 avec des transaminases supérieures à 1 000 UF.
La recherche de l'antigène Au est positive le 23 Février.

- . San. Infirmière d'hémodialyse à l'AURA.
Hépatite ictérigène, fin Mars 1970 avec des transaminases
autours de 1 000 UF.
La recherche de l'antigène est alors positive.

- . Joh. Technicien à l'AURA.
Un prélèvement systématique le 10 Septembre 1969, montre
la présence de l'antigène Au, alors que le bilan hépatique
était tout à fait normal, et qu'il n'y avait aucun antécédent.
Il a malheureusement quitté le Service peu après et il a
été impossible de faire de nouvelles recherches.

615	prélèvements provenant de	100	sujets
180	"	"	67 transplantés
195	"	"	88 dialysés
240	"	"	190 membres du personnel

PRELEVEMENTS SERIQUES
(1er juillet 1969 - 1er avril 1970)

Tableau I

67 transplantés	-	171 prélèvements
-----------------	---	------------------

14 sujets Antigène Au +	-	42 prélèvements
-------------------------	---	-----------------

53 sujets Antigène Au -	-	134 prélèvements
-------------------------	---	------------------

Tableau II

TRANSPLANTES

	Ag +	Ag -
HOMMES	13	33
FEMMES	1	20

$p < 0,001$

REPARTITION PAR SEXE
DE L'ANTIGENE AUSTRALIE

TABEAU III

TRANSPLANTES

	Ag +	Ag -
NOMBRE DE TRANSFUSIONS	25, 1	12, 0
NOMBRE DE MALADES	14	53

$p < 0, 05$

TRANSFUSIONS SANGUINES
ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABEAU IV

TRANSPLANTES

	Ag +	Ag -
NOMBRE D'HEMODIALYSES	58	24,6
NOMBRE DE MALADES	14	53

p <0,05

HEMODIALYSE ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAU V

TRANSPLANTES

	AG +	Ag -
O	6	22
A	6	26
B	2	3
AB	0	2

N. S.

GROUPES ERYTHROCYTAIRES
ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAU VI

RANSPLANTES

	Ag +	Ag -
HEPATITES ICTERIGENES	2	3
HEPATITES ANICTERIQUES	2	0
TRANSAMINASES NORMALES 45 U.F.	10	50

$p < 0,02$

HEPATITE ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAU VII

88 dialysés	-	195 prélèvements
20 malades Antigène Au +	-	47 prélèvements + 56
68 malades Antigène Au -	-	139 prélèvements

Tableau VIII

HEMODIALYSES

	Ag +	Ag -
HOMMES	15	33
FEMMES	5	35

$p < 0,05$

REPARTITION PAR SEXE
DE L'ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAU IX

HEMODIALYSES

	Ag +	Ag -
NOMBRE DE TRANSFUSIONS	18,5	16,7
NOMBRE DE MALADES	20	68

N. S.

TRANSFUSIONS SANGUINES
ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAUX

HEMODIALYSES

	Ag +	Ag -
NOMBRE D'HEMODIALYSES	84,4	75,0
NOMBRE DE MALADES	20	68

N. S.

HEMODIALYSES ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAU XI

HEMODIALYSES

	Ag +	Ag -
NOMBRE DE MALADES 41 HEMODIALYSES	16	33
NOMBRES DE MALADES 40 HEMOSIALYSES	4	35

$p < 0,02$

HEMOSIALYSES ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAUX XII

HEMODIALYSES

	Ag +	Ag -
O	8	31
A	10	27
B	2	7
AB	0	3

N. S.

GROUPES ERYTHROCYTAIRES
ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABLEAU XIII

HEMODIALYSES

	Ag +	Ag -
HEPATITES ICTERIGENES	0	6
HEPATITES ANICTERIQUES	11	3
TRANSAMINASES NORMALES 45 U. F.	9	59

$p < 0,01$

HEPATITE ET ANTIGENE AUSTRALIE

TABEAU XIV

190 membres du personnel - 240 prélèvements

14 Antigène Au + - 14 prélèvements ~~+17~~

12 hépatites ictériques

1 hépatite anictérique

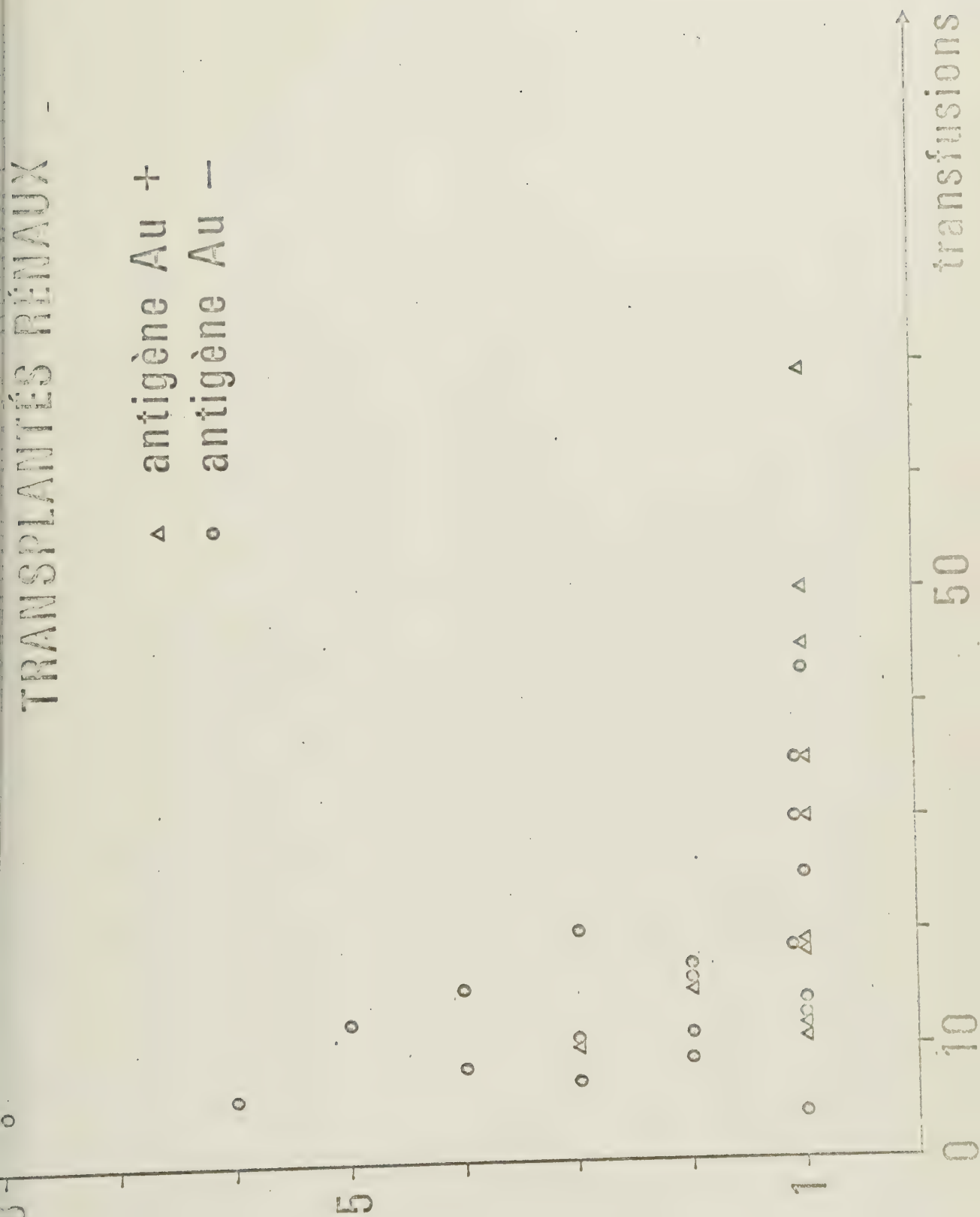
1 bilan hépatique normal

ANTIGENE Au ET PERSONNEL

Tableau XV

TRANSPLANTÉS RÉNAUX

▲ antigène Au +
 ○ antigène Au -



Δ antigène Au⁺
 $\circ$ antigène Au⁻



III - ANTIGÈNE Au ET TRANSFUSIONS DIALYSÉS

△ antigène Au +
○ antigène Au -



1. BARKER L.F., SHULMAN N.R., MURRAY R. et HIRSCHMAN R.J.
Transmission of serum hepatitis.
J. Am. Med. Ass., 1970, 211, 1 509-12
2. BAYER M.E., BLUMBERG B.S. et WERNER B.
Particles associated with Australia Ag. in the sera of patients
with leukaemia, Down's Syndrom and hépatitis.
Nature, Lond., 1968, 218, 1057-59
3. BLUMBERG B.S., RIDDELL N.M.
Inherited antigenic differences in human serum beta lipoprotéines
A second Antiserum.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 867-875
4. BLUMBERG B.S., ALTER H.J. et VISNICH S.A.
A "new" antigen in leukemic sera.
J. Amer. Med. Ass., 1965, 191, 541-546
5. BLUMBERG B.S. et MELARTIN L.
Australia antigen and hépatitis.
Arch. Inter, Med., 1970, 125, 287-92
6. BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T.
Australia Ag and hépatitis.
J. Am. Med. Ass., 1969, 207, 1895-96
7. BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T.
Australia Antigen as a hepatitis virus variations in host respons.
Amer. J. Med., 1970, 48, 1-8
8. BRZOSKO W.J.,
Antigenic determinants on Au Ag particules.
Lancet, 1970, (I), 1058

9. COSSART Y.E.
Hepatitis antigen.
Lancet, 1969 I, 1216
10. COSSART Y.E., TAYLOR P.E. VAHRMAN H.J, et ZUCKERMAN H.J.
Australia SH Ag in hepatitis patients in London.
Brit. Med. J., 1969, 3, 755-56
11. COSSART Y.E. et VAHRMAN J.
Studies of Australia SH antigen in sporadic viral Hepatitis in London.
Brit. Med. J., 1970, 1, 403-405
12. COSSART Y.E. et FIELD
Virus like particules in serum of patients with Australia antigen Associated hepatitis.
Lancet 1970 (I) 848
13. COSTANTINO D., PRETE S. del, et DOGLIA M.
Attualita e prospettive per il controllo della epatite da virus nei centri di emodialisi. Il Antigene Australia.
Minerva. Nefrol. Ital., 1969, 16, 431-436
14. COYNE V.E., MILLMAN I., CERDA J., GERSTELEY B.J.S., LONDON W.T., SUTNICK A. et BLUMBERG B.S.
Localisation of Australia antigen immunofluorescence.
J. Exp. Med., 1970, 131, 307-320
15. DEINHARDT.F., HOLMES A.N., CAPPS R.B. et POPPER H.
Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages and description of liver lesions.
J.Exp. Med., 1967, 125, 673-688
16. FAUVERT R.
Histoire de l'antigène Au.
Rev. Prat., Paris, 1970, 20, 2479-81

17. FORREST J.N. Jr. et DISMUKS W.E.
Dialysis associated hepatitis in 108 U.S. haemodialysis centers.
Clin. Res., 1968, 16, 383
18. FOX R.A., NIAZI S.P. et SHERLOCK Sheila
Hepatitis associated antigen in chronic liver disease.
Lancet, 1969 II 609-612
19. GILES J.P. et KRUGMAN S.
Viral hepatitis - immunoglobulin respons during the course of the disease.
J. Amer. Med. Ass., 1969, 208, 497-503
20. GILES J.P., Mc COLLUM R.W., BERNDTSON L.W. et KRUGMAN S.
Relation of Australia SH antigen of the WILLOWBROOK MS 2 strain.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 119-122
21. GITNICK G.L., GLEICH G.J., SHOENFIELD L.J., BAGGENSTOSS A.H.,
SUTNICK A.I., BLUMBERG B.S., LONDON W.T., SUMMERSKILL W.H.J.
Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis.
Lancet, 1969, II, 285-288
22. GOCKE D.J. et KAVEY N.B.
Hepatitis antigen - correlation with disease infectivity, of blood donors.
Lancet, 1969, I, 1055-59
23. GOCKE D.J., GREENBERG H.B. et KAVEY N.B.
Australia antigen and post-transfusions hepatitis.
J. AMER. Med. Ass., 1970, 212, 897-879
24. GUST I.D.
VIRUS like particules in Au Ag associated hepatitis.
Lancet, 1970, I, 953
25. HADZIYANNIS S.J. et MERIKAS G.E.
Australia antigen in a family.
Lancet, 1970, I, 1057-58

26. HARGROVE R.L., JEFFRIES G.H. et PRINCE A.M.
Immunologic distinction between serum and infectious hepatitis.
J. Clin. Inv., 1969, 48, 35 a
27. HECHT Y.
De l'ag au virus de l'hépatite.
C. Medical 1970, 17 - 1, 505-508
28. HIRSHMAN R.S., SHULMAN N.R., BARKER L.F. et SMITH K.O.
Virus like particules in sera of patients with infections and
serum hepatitis.
Amer. Med. Ass., 1969, 208, 1667-70
29. HOLLAND P.V., WALSH J.H., MORROW A.G. et PURCELL R.H.
Failure of Australia antibody to prevent post-transfusion hepatitis.
Lancet, 1969, 13, 553-555
30. HOLMES A.W., KAPPS R.B. et DEINHARDT F.
Experimental hepatitis in marmosets.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1072
31. KOFF R.S. et ISSELBACHER K.J.
Changing concepts in the epidemiology of viral hepatitis.
New Engl. J. Med., 1968, 278, 1371-1380
32. KRUGMAN S., GILES J.P. et HAMMOND J.
Infectious hepatitis : evidence for two distinctive clinical,
and immunological types on infection.
J. Amer. Med. Ass., 1967, 200, 365-373
33. LANG D.J. et HANSHAW J.B.
Cytomegalo virus infection and the post perfusion syndrome.
Recognition of primary infections in far patients.
New Engl. J. Med., 280, N° 21, 1969, 1145-49

34. LESKI M., GRIVAUX C. et COUROUCE-PAUTY A.M.
Australia antigen in haemodialysis and renal transplantation units
XIII. Int. Congr. of Hematology. Munchen 1970
35. LEVENE C. et BLUMBERG B.S.
Additional specificities of Australia antigen and the possible
identification of hepatitis comers.
Nature Lond., 1969, 221, 195-196
36. LEWKONIA R.M. et FINN R.
ABO blood group distribution in serum hepatitis.
Brit. Med. J. 1969, 2, 268-269
37. LONDON W.T. et BLUMBERG B.S.
Hepatitis in hemodialysis Unit Australia antigens and host's res-
pons.
New. Engl. J. Med., 1969, 281, 571-578
38. LONDON W.T., MILLMAN I. et SUTNICK A.J.
Australia antigen and viral hepatitis.
Rev. Franç. Clin. Biol., 1969, 14, 961-963
39. LONDON W.T., SUTNICK A.J., BLUMBERG B.S.
Australia antigen and acute viral hepatitis.
Ann. Of Intern. Med., 1969, 70, 57-59
40. LOUS P.
Personnal commun. (1970)
41. MATTHEWS, Mc KAY I.R.
Australian Ag in chronic hepatitis in Australia.
Brit. Med. J., 1970, I, 259-261
42. MELARTIN L., BLUMBERG B.S.
Production of antibody against "Australia antigen in rabbits".
Nature, Lond., 1966, 210, 1340-41
43. MILLMAN I., ZAVATONE V., GERSTLEY B.J.S., BLUMBERG B.S.
Australia Ag in the nuclei of liver cells of patients with viral
hepatitis by the fluorescent antibody technique.
Nature, Lond., 1969, 222, 181-184

44. NOWOSLAWSKI A., BRZOSKO W.J., MADALINSKI K. et al.
Cellular localisation of Australia antigen in the liver
with lymphoproliferative disorders.
Lancet, 1970, I, 494-498
45. OKOCHI K. et MURAKAMIS
Observations on Australia antigen in Japanese.
Vox. Sang., 1968, 15, 374
46. PESENDORFER P., KRASSNITZKY O., et WEWALKA J.
Immuno electrophoretischer nachweis von hepatitis
Ag.
Klin. Wschr., 1970, 48, 58-59
47. PRINCE A.M.
An antigen detected in the blood during the incubation period of
serum hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A., 1968, 60, 814-821
48. PRINCE A.M.
Relation of Australia and SH antigens.
Lancet 1968, II, 462, 463
49. PRINCE A.M.
Relation between SH and Australian antigen.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 617-618
50. PRINCE A.M.
Immunologic distinction between IH and SH.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 163-164
51. PRINCE A.M., HARGROVE R.L., SZMUNESS W., CHERUBIN C.E. et
FONTANA V.J.
Immunologic distinction between infections and serum hepatitis.
New Engl. J. Med., 1970, 282, 987-992

52. RAWNSLEY H.M.
Australia SH antigen.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 1118
53. RINGERTZ O. et NYSTROM B.
Hepatitis in haemodialysis unit.
Lancet, 1969, II, 745-746
54. SANWALD R., RITZ E., RAPP W., ANDRASSY K. et KOMMERELL B.
SH Antigen bei dauerndialyse - patienten in der hämodialyse
an fünf deutschen Hämodialysecentren.
Dtsche. med. Wschr., 1970, 95, 253-256
55. SHULMAN N.R., BARKER L.F.
Virus like antigen, antibody and antigen antibodies complexes in
hepatitis weasured by complement fixation.
Science, 1969, 165, 304-306
56. SOULIER J.P.
Antigène et anticorps des hépatites à virus - l'Ag Australie.
Rev. Franç. Transf. 1969, 12, 303-317
57. SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON Djane D.
Etude immunologique des hépatites à virus.
Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant.
Rev. Franç., Transf., 1969, 12, 361-381
58. SOULIER J.P. et COUROUCE-PAUTY A.M.
Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps correspon-
dant.
Presse Med., 1970, 78, 485-486
59. SOULIER J.P. et COUROUCE-PAUTY A.M.
Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant.
Presse Med., 1970, 78, 487-490

60. SUTNICK A.I., LONDON W.T., MILLMAN I., COYNE V.E et BLUMBERG B.S.
Viral Hepatitis : revised concepts as result of the study of
Australia antigen.
Med., Clin., N. Amer., 1970, 54, 805
61. TURNER G.C. et BRUCE WHITE G.B.
SH Antigen in hemodialysis associated hepatits.
Lancet, 1969, II, 121-124
62. WALSH J.H., YALOW R. et BERSON S.A.
Detection for Australia antigen and antibody weans of radioimmunoassay techniques.
J. infect. Dis., 1970, 121, 550
63. WRIGHT R., Mc CULUM R.W. et KLATSKIN G.B.
Australia antigen in acute and chronic liver disease.
Lancet, 1969, 2, 7612-, 117-121
64. ZUCKERMAN A.J.
Viral hepatitis and the Australia SH antigen.
Nature Lond. 1969, 223, 569-572
65. ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E. et ALMEIDIA J.D.
Presence of particles other than the australia SH antigen in
a case of chronic achive hepatitis with cirrhosis.
Brit. Med. J., 1970, I, 262-264

